

*Groningen
1948*

**DE WAARDE
VAN DE CALCIFEROLTHERAPIE
BIJ DE LUPUS VULGARIS**

EN

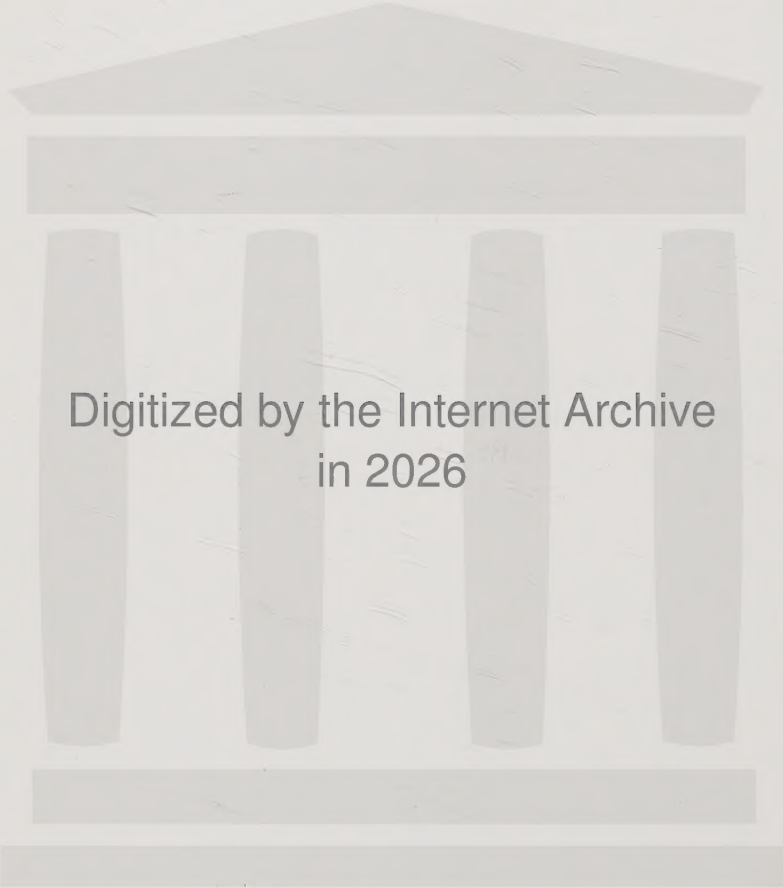
**DE BEHANDELING VAN DEZE AANDOENING MET
ENIGE AAN HET VITAMINE D₂ VERWANTE STEROLEN**

H. D. GROEN

DE WAARDE
VAN DE CALCIFEROLTHERAPIE
BIJ DE LUPUS VULGARIS

EN

DE BEHANDELING VAN DEZE AANDOENING MET
ENIGE AAN HET VITAMINE D₂ VERWANTE STEROLEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154010_0047

DE WAARDE VAN DE CALCIFEROLTHERAPIE BIJ DE LUPUS VULGARIS

EN

DE BEHANDELING VAN DEZE AANDOENING MET
ENIGE AAN HET VITAMINE D₂ VERWANTE STEROLEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE
RIJKS-UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP
GEZAG VAN DE RECTOR-MAGNIFICUS
DR P. J. ENK, HOOGLERAAR IN DE FACUL-
TEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACUL-
TEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP WOENSDAG 20 OCTOBER 1948, TE 4 UUR

DOOR

HENDRIK DIRK GROEN

ARTS

GEBOREN TE GASSELTERNIJEVEEN

DRUKKERIJ GEBROEDERS HOITSEMA C.V. - GRONINGEN

Aan mijn Ouders

Aan mijn Vrouw

Bijna 10 jaren zijn verlopen sinds ik van U, Oud-Hoogleraren, Hoogleraren en Lectoren van de Medische en Natuurphilosophische Faculteiten te Groningen, mijn onderwijs ontving. De herinnering aan die tijd is desondanks bij mij nog levendig en ik maak gaarne gebruik van de gelegenheid, die zich voordoet bij het verschijnen van dit proefschrift, U mijn dank te betuigen voor het genoten onderricht. Dankbaar en eerbiedig herdenk ik hen, wier leerling ik mocht zijn, doch die sedert mijn studietijd door de dood aan de Groningse Universiteit zijn ontvallen.

U, Hooggeleerde RUITER, Hooggeachte Promotor, ben ik grote dank verschuldigd voor Uw initiatief het in dit proefschrift bewerkte onderwerp ter hand te nemen en vooral voor de wijze waarop Gij mij hierbij enerzijds de grootst mogelijke vrijheid hebt gelaten, terwijl Gij anderzijds steeds bereid waart, mij met Uw raad bij te staan. Uw scherpe blik en critische wijze van onderzoek heb ik zeer leren waarderen.

U, Hooggeleerde BRINKMAN, ben ik zeer erkentelijk voor de wijze, waarop Gij steeds bereid waart de problemen betreffende dit onderzoek met mij te bespreken. Van Uw adviezen heb ik een dankbaar gebruik gemaakt.

Zeergeleerde HOHMANN, Gij hebt mij in de gelegenheid gesteld mijn dermatologische opleiding te beginnen. Hiervoor ben ik U ten zeerste dankbaar.

U, Zeergeleerde VAN RIJSSEL, dank ik hartelijk voor de hulp, die Gij mij bij de beoordeling van de histologische praeparaten hebt willen verlenen.

De bereidwilligheid waarmee Gij, Geleerde HUIZINGA, mij met Uw uitgebreide kennis der Pharmacie, zoals steeds, ook bij dit onderzoek ten dienste hebt gestaan, is door mij bijzonder op prijs gesteld.

Waarde VECHTER, door Uw technische hulp waart gij mij tot grote steun.

Tenslotte betuig ik mijn dank aan allen, die mij bij het tot stand brengen van dit proefschrift op enigerlei wijze behulpzaam zijn geweest. U Zuster WOLTJER en Mej. VAN DRIESSEN, geldt dit wel in bijzondere mate.

INHOUD.

	Pag.
Inleiding	1
Hoofdstuk I.	
<i>Enige opmerkingen over de geschiedenis en de tot dusver toegepaste behandeling van lupus vulgaris</i>	3
Hoofdstuk II.	
<i>De behandeling van lupus vulgaris met hoge dosis vitamine D₂</i>	9
Overzicht van de doseringsschemata	13
Werkingsmechanisme	14
Hoofdstuk III.	
<i>Over calciferol en enkele andere steroïden</i>	17
Vitamine D ₂ intoxicatie	25
	Eigen onderzoek.
Hoofdstuk IV.	
<i>Resultaten der calciferolbehandeling getoetst aan het klinisch verloop</i>	29
Conclusie	38
Hoofdstuk V.	
<i>Uitkomsten van het histologisch en bacteriologisch onderzoek bij met calciferol behandelde lupuspatiënten</i>	43
Techniek	44
Ziektegeschiedenissen	47
Conclusies	65
Hoofdstuk VI.	
<i>Behandeling van lupus vulgaris met vitamine D₃ en onbestraald ergosterol</i>	71
Ziektegeschiedenissen	73
Conclusies	83
Hoofdstuk VII.	
<i>Samenvatting</i>	87
Summary	91
Photo's	95
Literatuurlijst	101
Stellingen.	

INLEIDING.

Sinds Charpy in de jaren 1943—1944 de verbluffende resultaten zijner lupusbehandeling met vitamine D₂ beschreef, zijn over dit onderwerp talrijke mededelingen verschenen. Vrijwel alle kwamen hierin overeen, dat deze methode — die vrijwel tegelijkertijd en onafhankelijk van de mededelingen van Charpy door Dowling en Prosser Thomas in Engeland werd ingevoerd — een belangrijke aanwinst met betrekking tot de behandeling van de lupus vulgaris betekende.

Het was van het begin af aan duidelijk, dat, gezien het uiterst chronisch verloop der cutane tuberculose, eerst na lange tijd een meer gefundeerd oordeel over de mogelijkheden dezer therapie zou kunnen worden gegeven. Men mag aannemen dat thans, nu de ervaring der artsen groter is geworden, deze tijd begint aan te breken en de uiteindelijke waarde van de behandelingsmethode kan worden bepaald.

Al spoedig bleek, dat Charpy aanvankelijk in zijn enthousiasme te ver ging, toen hij schreef, dat de lupus in Frankrijk op het punt was te verdwijnen. Vrijwel alle schrijvers zijn het er echter over eens, dat in een groot percentage der gevallen zo al niet genezing dan toch een belangrijke verbetering kan worden verkregen. Een bijna onoverkomelijke moeilijkheid blijkt echter steeds weer het vaststellen van het ogenblik der genezing te zijn, wat duidelijk tot uiting komt in de statistieken van de verschillende onderzoekers, waarin de opgegeven genezingspercentages sterk uiteenlopen. De oorzaak hiervan is gelegen in het feit, dat de beoordeling van de klinische genezing ener huidaandoening als de lupus vulgaris voor een groot deel afhankelijk is van de criteria, die de onderzoekers zich stellen. Vele spreken van klinische genezing, maar geven niet aan wat daaronder wordt verstaan. Slechts bij uitzondering is histologisch onderzoek verricht. Ook kan aan een aantal publicaties niet veel waarde worden gehecht, omdat de observatietijd te kort

is geweest en het niet duidelijk is of met doorgaan van de calciferol-behandeling nog verdere genezing had kunnen worden bereikt.

Tenslotte rest nog de vraag of klinische genezing opgevat mag worden als een anatomische genezing; een vraag, die Charpy nog onlangs meende in bevestigende zin te moeten beantwoorden.

Het doel van dit proefschrift is om aan de hand van 100 patiënten, die naar onze mening voldoende lange tijd werden geobserveerd, een indruk te verkrijgen welke de mogelijkheden en welke de begrenzungen van de vitamine D₂ therapie der lupus vulgaris zijn. Wij hebben de resultaten hiervan zo objectief mogelijk trachten te benaderen en hierbij tevens gebruik gemaakt van andere dan zuiver klinische onderzoeksmethoden, zoals het histologisch en bacteriologisch onderzoek.

Het aantal patiënten, dat onzes inziens geen baat meer zou vinden bij een verdere vitamine D₂ behandeling was aanleiding om naar wegen te zoeken om de toestand dezer mensen alsnog te verbeteren. Dit had tot gevolg, dat ook andere sterolen in het onderzoek werden betrokken.

HOOFDSTUK I.

ENIGE OPMERKINGEN OVER DE GESCHIEDENIS EN DE TOT DUSVER TOEGEPASTE BEHANDELING VAN LUPUS VULGARIS.

De naam „lupus” was vroeger, toen men nog uitsluitend klinisch-morphologisch te werk ging, een verzamelnaam voor allerlei chronische, langzaam voortschrijdende huidaandoeningen, die gepaard gingen met weefseldestructie.

Hippocrates sprak van „herpes esthiomenos” (Gr. herpein = voortkruipen; esthiomenos = wegvretend) in welke benaming dus de beide karakteristika n.l. het voortschrijden en de weefseldestructie duidelijk tot uitdrukking kwamen.

Van de kennis der aetiologie kon in die dagen natuurlijk nog geen sprake zijn en zo was het dus mogelijk, dat de rubriek lupus ziektebeelden omvatte, die zoals wij thans weten een geheel verschillende oorzaak hebben. Zelfs in de 18e eeuw sprak men nog van lupus syphiliticus.

De Engelsman Robert Willan, een van de grondleggers der dermatologische morphologie, bracht ons een stapje verder door de naam lupus te reserveren voor een tot ulceratie neigende aandoening van het gelaat, die gekarakteriseerd was door het voorkomen van knobbeltjes, tubercula (lupus tuberculosus).

In 1820 merkte Bielt in Frankrijk een ziektebeeld aan het gelaat op, dat gekenmerkt was door centrifugale uitbreiding met centrale littekenvorming, waarbij geen ulceratie optrad en de door Willan beschreven knobbeltjes ontbraken. Hij sprak van erythème centrifuge. Later werd dit ziektebeeld ook door Cazenave (1850) herkend en als een vorm van lupus beschouwd (lupus erythematodes). Het erytheem was n.l. voor deze aandoening een kenmerkend verschijnsel.

Men is evenwel aan een causaal verband met lupus gaan twijfelen en tegenwoordig is men zover, dat men geneigd is het woord lupus geheel te laten vervallen en kortweg van erythematodes te spreken.

Villemin bewees in 1865 de besmettelijkheid van de tuberculose door enting van tuberculeus materiaal op konijnen, hoewel onder meer Klencke hem hierin reeds in 1843 schijnt voor te zijn geweest, zij het dan ook, dat hij zijn tijdgenoten niet heeft kunnen overtuigen.

Naast de dierproeven werden in die dagen ook histologische onderzoeken verricht. In 1873 vestigde Friedländer de aandacht op de grote gelijkenis van lupusweefsel met het tuberculeus weefsel der inwendige organen. Het begrip miliaire tuberkel was al sinds het begin der 19e eeuw bekend en het voorkomen van de Langhansse reuscellen en de centrale verkazing beschreven. In het lupusweefsel werd echter geen verkazing gezien en deze omstandigheid werd door de tegenstanders van Friedländer aangegrepen om een analogie der beide processen te ontkennen. Ook had men reeds gezien, dat de reuscellen bij syphilis aangetroffen konden worden, zodat aan het voorkomen hiervan bij beide eerstgenoemde processen ook niet veel waarde kon worden gehecht. Virchow was de eerste, die inzag, dat verkazing niet noodzakelijk hoeft op te treden in een tuberkel, er zouden ook tuberkels zijn zonder nekrose. De centrale verkazing zou het eindstadium zijn.

Alle twijfel werd weggenomen toen het mogelijk was de tuberkelbacil in lupusweefsel aan te tonen, kort nadat Koch in 1882 zijn grote ontdekking deed en de naar de knobbeltjes genoemde bacil in tuberculeus weefsel van de inwendige organen aantoonde. Demme toonde in 1883 tuberkelbacillen aan bij 6 van zijn lupuspatiënten, ook Pfeiffer vond ze in lupusweefsel, evenals Leloir, Köbner en anderen. In 1884 vond ook Koch tuberkelbacillen in lupusweefsel, kweekte ze bovendien in reincultuur en infecteerde proefdieren door enting. Hoewel aanvankelijk nog vele onderzoekers (o.a. Kaposi) twijfelden aan de specifieke bacillaire aetiologie van de lupus door het slechts sporadisch vinden van tuberkelbacillen en het vaak mislukken van de dierproeven, werd door de experimentele resultaten van Koch de tuberculeuse aetiologie op de meest overtuigende wijze bewezen.

Het spreekt vanzelf, dat de diagnostiek van de huidtuberculoses in het algemeen hierdoor aanmerkelijk werd verbeterd; reeds lang

bekende, op klinische gronden van elkaar gescheiden ziektebeelden werden nu door hun gemeenschappelijke aetiologie in dezelfde rubriek ondergebracht. Lupus vulgaris was vanaf dat ogenblik een bepaalde huidziekte, waarbij men voor het stellen van de diagnose niet meer uitsluitend aangewezen was op het morphologisch aspect en het aantonen van de bekende lupomen; het al of niet aanwezig zijn van de tuberkelbacil was doorslaggevend.

Nadat Koch verschillende types van tuberkelbacillen had leren kennen, werd al gauw aangetoond, dat zowel het humane als het bovine type een rol speelde in de aetiologie van de lupus vulgaris.

Ook door de ontdekking van de tuberculine werd de diagnostiek der huidtuberculosen nog verder verbeterd en mede hieraan is het te danken, dat een groep van dermatoses, die ogenschijnlijk niets met tuberculose te maken had, doordat het niet lukte tuberkelbacillen uit de efflorescenties te kweken en ook de histologische bouw niet typisch was, toch in causaal verband met de Kochse bacil is te brengen. Deze dermatosen werden in een aparte rubriek ondergebracht, de tuberculiden (D a r i e r).

Zo ontstond dus de indeling der huidtuberculoses in twee groepen, n.l.:

I. de vormen zoals lupus vulgaris, tuberculosis cutis verrucosa en scrophuloderma, waarbij het mogelijk was om door weefselenting proefdieren (*caviae*) te besmetten, terwijl het histologisch beeld gekenmerkt was door het voorkomen van min of meer klassieke tuberkels.

II. de tuberculiden: papulo-nekrotische tuberculiden, lichen scrophulosorum en het erythema induratum, waarin praktisch nooit tuberkelbacillen gevonden werden en die histologisch niet de typisch tuberculoïde bouw vertoonden.

Wat nu de *behandelingswijzen* betreft, die in de loop der tijden beproefd zijn ter genezing van de lupus, deze bestonden in vroegere dagen hoofdzakelijk uit chirurgische ingrepen, waarbij getracht werd het gehele proces radicaal uit te snijden. Dat hiervan dikwijls enorme mutilaties het gevolg waren en tevens een gevaar voor haematogene uitzaaiing bestond spreekt vanzelf. In de vorige eeuw zijn deze kunstbewerkingen dan ook gedeeltelijk verdrongen door etsmiddelen, die toen bestonden uit sterke zuren en chloorverbindingen en dus de electieve werking der latere etsmiddelen misten.

In 1890 werd de tuberculinetherapie ingevoerd met het door Koch bereide „Alttuberculin“. Hoewel deze biologische methode op goede theoretische gronden steunde en men aanvankelijk ook bevredigende resultaten meende te zien, stelde zij echter teleur en werd totaal verdrongen, in 't bijzonder toen Niels R. Finsen zijn lichtbehandeling van de lupus in 1896 met het koolbooglichtapparaat invoerde. Aanvankelijk behandelde Finsen zijn lupuspatiënten met geconcentreerd zonlicht. Later zag hij in, dat het voornamelijk de kortgolelige ultraviolette stralen uit het spectrum waren, die een genezende invloed uitoefenden. Het door hem geconstrueerde apparaat bestaat uit een systeem van kwartslenzen, welke de stralenbundels, afkomstig van een koolbooglamp, concentreert in brandpunten. De te behandelen plek wordt tevens bloedleeg gedrukt door middel van een drukglas, terwijl de warmtestralen worden geabsorbeerd door een waterkoelingssysteem. Terwijl Finsen meende de gunstige werking te kunnen verklaren door het direct doden van de tuberkelbacillen, toonde zijn leerling Hans Jansen aan, dat dit slechts mogelijk was tot op een diepte van 0,2 mm. De genezende werking berust volgens hem waarschijnlijk veel meer hierop, dat het tuberculeus granulatieweefsel gaat necrotiseren en vervangen wordt door littekenweefsel.

De statistieken gaven zeer hoge genezingspercentages. Forchhammer van het Instituut te Kopenhagen vermeldde 60 % genezingen bij 1200 lupuspatiënten, terwijl Sequeira in Londen over een periode van 13 jaar bij 1350 patiënten een genezingspercentage van 54 opgaf. Men dient echter te bedenken, dat volkomen genezing moeilijk is vast te stellen en dat Finsenbehandeling zelden alleen werd toegepast doch meestal werd gecombineerd met andere wijzen van behandeling.

Bezwaren van de Finsenbehandeling zijn de hoge kosten en de uitermate lange duur der behandeling, terwijl uitgebreide lupeuse processen nauwelijks voor behandeling in aanmerking kunnen komen.

Na de ontdekking van de Röntgenstralen in 1895 vonden deze al gauw toepassing in de geneeskunde. Freund was de eerste, die de Röntgentherapie toepaste in de dermatologie.

Reeds in de aanvang bleek echter, dat de Röntgentherapie zeer nadelige gevolgen kon hebben. Men zag Röntgenulcera en -atrophie en op de bodem hiervan in vele gevallen carcinomen optreden.

Toen de Röntgentherapie een zekerder en goed te doseren be-

handelingsmethode werd, werd ook zij toegepast tegen lupus vulgaris, vooral bij de hypertrophische, verruceuse en ulceratieve vormen.

Volk van de „Lupusheilstätte” te Weenen combineerde de etsbehandeling met de Röntgenbehandeling. Het zieke weefsel zou daardoor beter toegankelijk zijn voor de Röntgenstralen. Verder werd door andere de combinatie Röntgen- en Finsenbehandeling toegepast.

De radiumbehandeling werd bij lupus het eerst toegepast door Danlos in 1900.

Wickham in Hamburg bestraalde lupus vulgaris met mesothorium en kreeg gunstige resultaten, zelfs genezingen. De beste resultaten werden verkregen bij de behandeling van lupusknobbeltjes in littekenweefsel en bij de behandeling van slijmvlieslupus. De mesothoriumbehandeling is, evenals de behandeling met radium en Röntgenstralen, later vrijwel geheel verlaten.

De kwartslamp van Kromayer (kwikzilverdamplicht) is alleen maar geschikt voor de behandeling van oppervlakkig gelegen lupusknobbeltjes door zijn geringe dieptewerking.

De Lomholtlamp werd later ingevoerd ter vervanging van de Finsenlamp. De chirurgische therapie herleefde in de vorm van uitsnijding met de diathermische lus volgens Wucherpfennig.

Latere wijzigingen in de therapie zijn de behandeling met grensstralen en de dieettherapie volgens Gerson, Hermannsdorfer en Sauerbruch. Vooral met de dieettherapie zag men gunstige resultaten. Het dieet van Gerson bestaat uit vegetarische, keukenzoutarme voeding, aangevuld met een zoutmengsel, het mineralogeen en phosphorlevertraan. Het werkt alcaliserend op de weefsels. Hermannsdorfer zag echter met zuurmakende voeding even gunstige resultaten. De calorieënwaarde is ± 2800 , de verhouding koolhydraten, vetten en eiwitten is als volgt: 220 gram koolhydraten, 160 gram vet en 90 gram eiwit. Het bezwaar van de dieetbehandeling is, dat zij dikwijls door de patiënten moeilijk doorvoerbaar is.

Vermelding verdienen nog de thermo-caustische middelen, zoals de brander van Paquelin, Hollaender etc., terwijl ook de etsmiddelen weer meer op de voorgrond traden door de toepassing van de z.g. electieve etsmiddelen; dit zijn middelen, die lupeus weefsel meer aantasten dan de gezonde huid, zoals lenigallol, pyrogallol en resorcine.

Tenslotte zij hier nog genoemd de vitamine D behandeling in de

vorm van levertraan, zoals die in de vorige eeuw door Emery en Bazin werd toegepast en de levertraan toediening als algemene behandeling ter ondersteuning van de locale therapie.

Deze laatst genoemde behandelingswijzen, evenals de dieettherapie van Gerson en in zekere zin ook de behandeling van lupus vulgaris met natuurlijk en kunstmatig zonlicht kunnen alle beschouwd worden als voorlopers van de in 1943 door Charpy geïntroduceerde therapie bestaande uit de systematische toediening van zeer hoge doses vitamine D₂ over langere tijd. Deze wordt in het volgende hoofdstuk besproken.

Het is wellicht ten overvloede er op te wijzen, dat de hiervoren opgesomde lijst der behandelingswijzen van de lupus vulgaris geen aanspraak wenst te maken op volledigheid, de bedoeling was slechts een beknopt en min of meer chronologisch overzicht te geven.

HOOFDSTUK II.

DE BEHANDELING VAN LUPUS VULGARIS MET HOGE DOSIS VITAMINE D₂.

Sinds langer dan een eeuw is vitamine D in de vorm van levertraan een waardevol middel gebleken bij de behandeling van tuberculeuse huidaandoeningen. Ook vóór die tijd echter werd levertraan al gebruikt als geneesmiddel. In 1771 werd het opgenomen in de Engelsche Pharmacopae, nadat Darbey (Manchester) patiënten met botafwijkingen en reumatiek er reeds in 1766 mee behandeld had. In Frankrijk waren het voornamelijk Bretonneau (1830), Bazin (1840) en Emery, die de levertraan propageerden voor de behandeling van verschillende aandoeningen, ook tuberculeuse huidaandoeningen, terwijl Emery zelfs melding maakte van zeer goede resultaten bij 74 lupuspatiënten, die behandeld waren met massale hoeveelheden levertraan, waarbij hij zelfs tot 1 liter per dag ging. Deze behandeling schijnt echter nooit algemeen overgenomen te zijn door haar praktische onbruikbaarheid.

Het heeft dan ook ruim 80 jaar geduurd alvorens op dit principe van behandeling weer de aandacht viel, namelijk met de invoering van vitamine D praeparaten. De moderne praeparaten berusten alle op de ontdekking van Windaus, die in 1926 in het ergosterol het provitamine D₂ herkende en de verandering tot vitamine D₂ onder invloed van ultraviolette bestraling beschreef.

In aansluiting hierop werden in verschillende landen onderzoeken verricht en gepubliceerd met betrekking tot de bruikbaarheid van vitamine D als therapeutikum bij diverse vormen van tuberculose o.a. in Frankrijk door Villaret en Justin-Besançon, in Duitsland door Bergmann, terwijl in Amerika Spies experimenteerde met tuberculeuse konijnen en aanzienlijke verbetering zag optreden na toediening van bestraald ergosterol. Hij nam calcificatie van de tuberculeuse haarden waar en beschreef de

vorming van kalkkapsels om necrotische gedeelten, waarin nog gedeformeerde en slecht te kleuren tuberkelbacillen aanwezig waren.

Soortgelijke waarnemingen beschreef ook *Levaditi* omstreeks 1930. Daarna begonnen de proefnemingen bij patiënten met verschillende vormen van huidtuberculose, waarbij gewerkt werd met zeer hoge doses vitamine D_2 . Dit was mogelijk geworden door de verbeteringen in de industriële bereiding, zodat het vitamine D_2 in zuivere vorm kon worden verkregen, d.w.z. zonder de toxische bijproducten der bestraling zoals lumisterol, tachysterol en toxisterol, waarmede oudere praeparaten verontreinigd waren. In dit verband dient *Whittier* genoemd te worden, die een methode bedacht heeft om zuivere calciferol te verkrijgen uit het provitamine D_2 door dit bloot te stellen aan een elektrische ontlading.

Het schijnt, dat de vitamine D_2 therapie door onderzoekers in verschillende landen bijna gelijktijdig en onafhankelijk van elkaar werd beproefd.

Charpy publiceerde in 1943 zijn eerste resultaten bij 39 lupuspatiënten en vermeldde dat volledige genezing bereikt was zelfs na een observatie van ruim een jaar. Ongetwijfeld is het de verdienste van Charpy, de eerste te zijn geweest, die op de fraaie resultaten wees, welke bij lupus vulgaris met deze methode bereikt kunnen worden.

Fanielle, in België, publiceerde zijn eerste artikel op 30 December 1942, dus vóór de publicatie van Charpy en vermeldde hierin de gunstige resultaten van de vitamine D_2 behandeling bij verschillende tuberculeuse aandoeningen; hierin werd evenwel geen gewag gemaakt van lupus vulgaris.

Onafhankelijk van de clinici van het vasteland namen ook *Dowling* en *Prosser Thomas* in Engeland de gunstige resultaten waar bij de behandeling van lupus vulgaris met hoge doses vitamine D_2 . Ze begonnen evenwel iets later. In Augustus 1943 behandelde *Dowling* in het St. Thomas Hospital in Londen zijn eerste lupuspatiënt met calciferol in tabletvorm. In November 1945 publiceerden *Dowling* en *Prosser Thomas* hun resultaten bij 38 lupuspatiënten. Bij 27 (71 %) waren de resultaten zeer gunstig, bij de overige patiënten was de toestand onveranderd of niet duidelijk na te gaan.

In Frankrijk namen *Gougerot* en *Gaullier* de methode

van Charpy al spoedig over en zagen genezing bij 60 % van de 32 behandelde lupuspatiënten.

Huriez en Leborgne vermeldde 11 genezingen van de 15 behandelde lupusgevallen en verbetering van 2 gevallen van lichen scrophulosorum, 1 geval van scrophuloderma en 1 geval van erythema induratum.

Ook volgden spoedig daarop talrijke publicaties uit andere landen, die alle hierop neerkwamen, dat de resultaten uitstekend te noemen waren en de lupus vulgaris opvallend goed beïnvloed werd. De beste resultaten werden in het algemeen verkregen bij de ulceratieve vormen en de lupus tumidus. Neemt men de gemiddelden dezer getallen, dan komt men tot zeer hoge percentages van genezing of verbetering. Hier volgen nog enkele:

J. Meyer, België: 90 gevallen van lupus vulgaris werden behandeld volgens de methode van Charpy en gedurende 6 maanden geobserveerd; 40 waren klinisch genezen, 37 verbeterd en 10 bleven onveranderd, terwijl 3 achteruitgingen.

Lapierre, Thiernes en Carpentier propageerden Fanielle's methode. Oude lupus zou beter reageren dan nieuwe haarden.

Kenedy, Budapest behandelde 30 patiënten met vitamine D₂, waarvan 5 patiënten het vitamine in olie per os kregen toegediend, bij 5 andere werd het intramusculair gegeven en 20 werden met vitamine D₂ in tabletvorm behandeld, volgens de methode van Dowling. In alle 30 gevallen werd verbetering waargenomen, terwijl toxische verschijnselen niet werden gezien.

Michelson en Steves behandelden 6 patiënten, waarvan 2 met lupus vulgaris, 1 met tuberculosis colliquativa en 3 met erythema induratum volgens de methode van Charpy. Ze gebruikten viosterol (vitamine D₂) in olie-oplossing. Alle 6 patiënten verbeterden, van genezing kon nog niet worden gesproken wegens te korte observatietijd (van 2 tot 5 maanden).

Feeny publiceerde de resultaten van de calciferolbehandeling bij 150 lupuspatiënten, die gedurende één jaar behandeld waren volgens de methode van Dowling: 36 (24 %) genazen, 75 (50 %) verbeterden, terwijl de rest (26 %) stationnair bleef of zelfs achteruitging, n.l. 3 gevallen. Hij merkte op, dat vóór de calciferoltijd ongeveer 20 % van de lupuspatiënten geen verbetering ondervond van de lichttherapie volgens Finsen en dat dus de calciferolbehan-

deling voornamelijk een vooruitgang was door zijn eenvoudigheid van toediening en de besparing van kosten. Het vitamine D₂ bleek progressief werkzaam te zijn tot 9 maanden.

In ons land had reeds **Hermans** op het belang van deze nieuwe therapie gewezen en al bij enkele lupuspatiënten, die enige maanden met vitamine D₂ behandeld waren, verbetering gezien.

Hohmann en **Beening** beschreven de resultaten bij 87 patiënten met lupus vulgaris, welke zeer fraai genoemd konden worden.

Roskott demonstreerde een 15-tal patiënten van de Utrechtse kliniek op de Algemene Dermatologen Vergadering van 27 October 1946. De resultaten waren zeer goed, bij enkele patiënten waren zelfs na korte tijd geen lupomen meer te vinden.

Het principe van de behandeling is zeer eenvoudig en berust op het systematisch toedienen van hoge doses vitamine D₂ over lange tijd. In welke vorm het vitamine D₂ wordt toegediend schijnt minder belangrijk te zijn.

Oorspronkelijk gaf Charpy 1 maal per week 15 mgr. vitamine D₂ in alcoholische oplossing, Sterogyl (De Roussel, Paris) en schreef tevens 0,5—1,5 gram gluconas calcicus per dag voor. Later liet hij de gluconas calcicus vervallen en adviseerde 1 L. melk per dag te drinken. Het dieet moest verder vet- en keukenzoutarm zijn. Ook heeft hij de beginndosis van de vitamine D₂ nadien verhoogd tot 3 maal per week 15 mgr. gedurende de 1e week, 2 maal per week voor de volgende 3 weken, om dan gedurende vele maanden door te gaan met de toediening van 1 maal per week 15 mgr. Het gebruik van olieachtige oplosmiddelen is door Charpy uitdrukkelijk ontraden, omdat hij hiermee slechtere resultaten meende te zien.

Fanielle's methode van toediening is ongeveer dezelfde als die van Charpy, n.l. 15 mgr. vitamine D₂ in alcoholische oplossing per os, 1 tot 2 maal per week en tevens 3 maal daags 1 gram glycerophosfaat, waarmee lange tijd doorgegaan moet worden.

De Engelsen Dowling en Prosser Thomas geven hoge dosering vitamine D₂ in tabletvorm, n.l. 3 maal daags 50.000 E. gedurende enkele maanden. Daarna wordt de dagelijkse dosis verminderd tot 100.000 E. Ze adviseren met de kuur door te gaan tot minstens een jaar.

Overzicht van de doseringsschemata:

CHARPY

1e week: 3×15 mgr. (1.800.000 I.E.) vitamine D₂ in alcoholische oplossing.

2e week: 2×15 mgr. (1.200.000 I.E.) vitamine D₂ in alcoholische oplossing.

3e week: idem.

4e week: idem.

Volgende weken: 1×15 mgr. (600.000 I.E.) vitamine D₂ in alcoholische oplossing.

Duur der behandeling: maandenlang.

Verdere voorschriften: $\frac{3}{4}$ —1 Liter melk per dag.

Keukenzoutarm en vetarm dieet.

(Later bracht Charpy een geringe wijziging aan door ook de 1e week 2×15 mgr. vitamine D₂ toe te dienen.)

FANIELLE

1 à 2×15 mgr. (600.000—1.200.000 I.E.) vitamine D₂ per week.

3 dd. 1 gram glycerophosfaat.

Duur der behandeling: maandenlang.

DOWLING EN PROSSER THOMAS

3 dd. 50.000 I.E. vitamine D₂ (calciferol) in tabletvorm gedurende enkele maanden. Daarna 2 dd. 50.000 I.E. vitamine D₂.

Duur der behandeling: 1 jaar of langer.

Wat het *verloop* tijdens de behandeling betreft merkte Charpy op dat de ontstekingsverschijnselen onder de behandeling het eerst teruggaan, ook de lupomen verbleken vrij snel, doch het duurt maanden, voordat ze geheel verdwijnen. Het therapeutisch effect behoort volgens hem waarneembaar te zijn vanaf het begin der behandeling. Als er na 2 weken geen vooruitgang is te constateren, dan zou dit een aanwijzing zijn van een stoornis, b.v. in de resorptie. Ook neemt hij de mogelijkheid aan van een onvoldoende toegankelijkheid in de weefsels door een overvloed van NaCl ter plaatse.

Macrae daarentegen geeft aan bij de meeste zijner patiënten in het begin der behandeling een duidelijke verergering waar te nemen, met name een opflikkering van de ontstekingsverschijnselen, terwijl in sommige gevallen gesloten lupushaarden zelfs ulcereerden.

Ook ziet hij de tuberculinereacties tegelijkertijd sterker positief worden, terwijl de bezinkingssnelheid der erythrocyten in vele gevallen stijgt. Pas na enkele weken treedt dan een duidelijke verbetering op.

Werkingsmechanisme.

Over de werkingsswijze van het vitamine D₂ bij lupus vulgaris is nog niets met zekerheid bekend. Een goede theoretische verklaring is er niet; men heeft langs empirische weg de gunstige werking ontdekt. Een directe inwerking van het vitamine op de tuberkelbacil zonder meer lijkt voorlopig niet zeer aannemelijk. Het falen van dezelfde therapie bij inwendige tuberculose maakt dit niet waarschijnlijk. Immers in de vaak exsudatieve ontstekingsprocessen van de inwendige organen zou de tuberkelbacil gemakkelijker te benaderen moeten zijn door het medicament dan in de proliferatieve haarden in de huid bij lupus vulgaris, waar de tuberkelbacillen veiliger opgesloten liggen. Naast een specifieke inwerking op de tuberkelbacil zou men dan het bestaan van een bepaalde huidfactor moeten aannemen, die de vernietiging van de bacillen in de huid bevordert. In dit verband zijn misschien de volgende overwegingen van belang. De grotere resistentie van de huid tegen tuberculeuse infecties, in vergelijking met andere organen en de bevinding, dat bij huidtuberculose slechts kleine aantallen tuberkelbacillen worden aangetroffen, die bovendien meestal weinig virulent zijn, houdt misschien verband met de physiologie van de huid met betrekking tot de vitamine D stofwisseling. De huid immers is in staat onder invloed van het zonlicht physiologische hoeveelheden vitamine D te synthetiseren nodig voor de normale behoefte van het organisme. Experimenteel is aangetoond, dat de menselijke huid 10 tot 100 keer zoveel provitamine D bevat dan de dieper gelegen weefsels en de inwendige organen. Indien de huid ook dient als depot voor het vitamine D, waarover de meningen echter uiteenlopen, dan is het dus mogelijk, dat het per os of parenteraal toegediende vitamine D₂ voornamelijk ook hier terecht komt en daardoor dus in de huid een sterkere werking kan ontplooiën dan in de inwendige organen, bij voorbeeld de longen.

In de regulerende functie van vitamine D op het calcium- en phosphormetabolisme heeft men ook een mogelijkheid gezien om tot

een verklaring te komen. Hoge doses vitamine D bevorderen verkalking van de weefsels en ontkalking van de botten. Excessief hoge doses geven aanleiding tot verkalking van de media van de vaten, vooral van de arteriolen van de nieren (S t e c k). Levaditi en ook Spies zagen bij tuberculeus geïnfecteerde proefdieren, die grote hoeveelheden calciferol kregen toegediend verkalking van tuberculeuse haarden. Bij de doseringen gebruikelijk bij de lupusbehandeling heeft men echter microscopisch geen verkalking van de lupeuse haarden kunnen aantonen. V a c h o n en F e r o l d i en ook andere onderzoekers wezen hierop reeds in hun publicaties. Toch zijn er de laatste tijd chemische onderzoeken verricht (Tomlinson en Tonks), die het waarschijnlijk maken, dat een quantitative vermeerdering van calcium aanwezig is in verlittekende lupushaarden, terwijl het calciumgehalte in de overige huid onveranderd blijft.

Meer nog dan het calcium speelt phosphor een rol in de theoretische beschouwingen met betrekking tot de pogingen om tot een aannemelijke verklaring te komen. De Amerikaanse onderzoekers C u r t i s, T a y l o r en G r e k i n schrijven de werking van vitamine D toe aan het onttrekken van phosphor aan de phosphorlipoiden, welke een bestanddeel vormen van de tuberkelbacil. Deze phosphorlipoiden zijn volgens hen de aanleiding tot het ontstaan van epitheloide cellen. Door het vermogen van vitamine D om de phosphorlipoiden af te breken, zou het ontstaan van epitheloidcel-tuberkels worden voorkomen.

C h a r p y geeft als zijn mening weer, dat de gunstige werking van het vitamine D verklaard kan worden door een verhoogde activiteit van phosphatase. Voor deze hypothese pleit volgens hem het feit, dat toediening van magnesiumzout, hetwelk ook phosphatase activeert, de therapeutische resultaten verhoogt. Cysteine daarentegen belemmert de phosphatase werking en doet ook het therapeutisch effect van vitamine D te niet bij gelijktijdige toediening. Door de werking van phosphatase komen phosphaat-ionen vrij uit phosphorzure esters. Charpy overweegt de mogelijkheid van het bestaan van een ferment, dat een lytische werking heeft op de tuberkelbacillen en geactiveerd wordt door de vrijgekomen phosphaat-ionen. Zuurstof zou dit ferment inactiveren. De hoge zuurstofspanning in de longen zou daardoor misschien een verklaring zijn voor het niet aanslaan van longtuberculose op de vitamine D behandeling.

Uit een en ander blijkt, dat de werking van vitamine D₂ bij lupus vulgaris nog geenszins duidelijk is. Het lijkt ons echter wel waarschijnlijk dat er ook een werking van het calciferol op het tuberculeuse weefsel zal moeten worden aangenomen. Dit geldt des te meer, zolang een bactericide werking van het vitamine D₂ op de tuberkelbacil in vitro niet overtuigend is bewezen. De proeven van Raab, die meende een duidelijke bacteriostasis in vitro gezien te hebben op voedingsbodems geïmpregneerd met calciferol, 50 I.E. per cc. voedingsbodem, zijn, voorzover uit de literatuur is na te gaan, niet bevestigd. Zelfs de proeven van Wetherby-Mein, waarbij de concentratie opgevoerd werd tot 100.000 I.E. vitamine D₂ per cc. voedingsbodem, vielen negatief uit, d.w.z. een bacteriostasis werd niet aangetoond. Opgemerkt dient echter te worden, dat deze proeven in vitro met vaste voedingsbodems op technische moeilijkheden stuiten met betrekking tot de sterilisatie van de voedingsbodems en het verkrijgen van een homogene suspensie van het calciferol.

HOOFDSTUK III.

OVER CALCIFEROL EN ENKELE ANDERE STEROLEN.

Vitamine D_2 (calciferol, viosterol, sterogyl etc.) is een kunstmatig bereid vitamine en komt, naar men aanneemt, in de natuur niet voor, tenzij in zeer kleine, te verwaarlozen hoeveelheden, daar waar ergosterol aan de inwerking van het zonlicht is blootgesteld geweest, bij voorbeeld in dode resten van bepaalde planten, die dit provitamine bevatten.

Aanvankelijk heeft men gedacht, dat dit vitamine het enige vitamine D was, omdat het in dierlijke vetten gevonden provitamine, dat door bestraling geactiveerd kan worden tot vitamine D, hetzelfde absorptiespectrum geeft als ergosterol. Ergosterol echter is een plantaardig sterol en wordt gevonden in lagere plantensoorten, schimmels, zwammen etc., hoewel ook lagere zeedieren b.v. mosselen deze substantie in kleine hoeveelheid bevatten (V a n d e r V l i e t). Deze foutieve opvatting is er dan ook de oorzaak van geweest, dat men het vitamine D_2 en het natuurlijke vitamine D_3 voor hetzelfde heeft gehouden en is een van de redenen, dat het vitamine D_2 zo'n algemene klinische toepassing heeft gevonden.

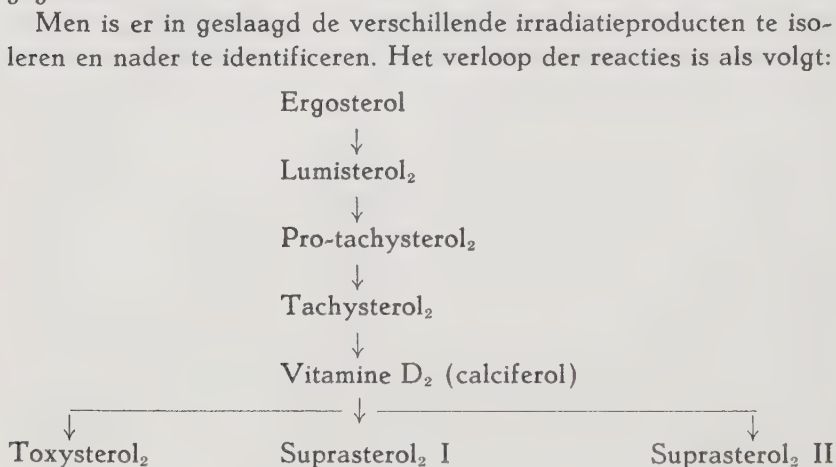
De industriële bereiding van het vitamine D_2 uit ergosterol, afkomstig van gist, is moeilijk, omdat tijdens de bestraling met ultraviolet licht verschillende toxische nevenproducten ontstaan en ook calciferol zelf door langere bestraling weer over kan gaan in andere producten, die eveneens toxisch zijn. De golflengte der stralen is bovendien van uitermate groot belang. Gebleken is, dat stralen met een golflengte van 230—305 $m\mu$ de omzetting tot calciferol veroorzaken. Dit komt overeen met het karakteristieke absorptiespectrum van ergosterol, waarbij de banden met maximale intensiteit ook in dit gebied liggen.

Verschillende bronnen van ultraviolet licht kunnen voor de activatie worden gebruikt: koolbooglamp, kwikdamplamp of magne-

siumbooglamp. Teneinde stralen van een bepaalde golflengte te verkrijgen wordt gebruik gemaakt van speciale lichtfilters.

Ook het oplosmiddel is van invloed op de resultaten van de bestraling. Bij bestraling van ergosterol in vaste vorm bereikt men met de stralen alleen de oppervlakkige lagen, waardoor deze methode waardeloos is. Ergosterol is oplosbaar in aether en alcohol; het eerste oplosmiddel verdient de voorkeur, omdat hierbij overbestraling gemakkelijker kan worden tegengegaan en daardoor minder toxisterol en suprasterol gevormd wordt.

Tijdens de bestraling veranderen de karakteristika van het ultraviolette absorptiespectrum door de vorming van de verschillende bestralingsproducten, die in het onderstaande schema zijn weergegeven.

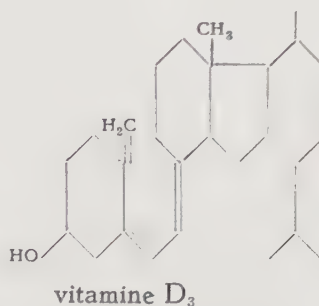
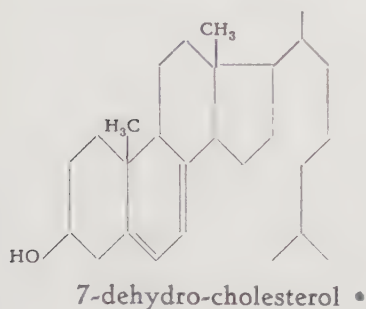


Geen van de bestralingsbijproducten heeft klinische betekenis verworven, doordat ze alle toxisch zijn en geen antirachitische werking bezitten. Ook is niet bekend, of deze producten mogelijk een gunstige werking hebben bij huidtuberculose. Sommige onderzoekers menen evenwel betere resultaten te zien bij de behandeling van lupus vulgaris met de onzuivere calciferolpreparaten.

Het dihydrotachysterol (A.T. 10) heeft klinische waarde verkregen bij de behandeling van de idiopathische en postoperatieve (hypoparathyrioidie) tetanie, doordat het verhoging van de bloedcalciumspiegel met een gelijktijdige verlaging van de bloedphosphorusspiegel bewerkstelligt. Experimenten bij lupus vulgaris zijn in de literatuur niet vermeld, wel publiceerden Curtis, Taylor

en Grekin een geval van Morbus Boeck met gunstig resultaat behandeld met dihydrotachysterol, waarbij de gunstige werking werd toegeschreven aan de verhoogde phosphorusuitscheiding.

Het vitamine D₃ wordt op dezelfde wijze gevormd als vitamine D₂, alleen het provitamine is het dierlijke sterol 7-dehydrocholesterol, dat wordt aangetroffen bij hogere dieren en de mens en daar voornamelijk voorkomt in de huid. De activatie van het provitamine tot vitamine D₃ geschiedt hier langs de natuurlijke weg door directe inwerking van het zonlicht.



Sinds men heeft ingezien, dat de ultraviolette stralen slechts in staat zijn de huid te penetreren tot een diepte van ten hoogste 0,2 mm. moet de activatie dus geschieden in de bovenste huidlagen. Waarnemingen bij dieren maken het zelfs waarschijnlijk, dat de omzetting tot vitamine geschiedt op de huid.

Vogels smeren hun pluimage met een olieachtige substantie van de smeerklieren boven de staart, welke substantie dus op deze wijze blootgesteld wordt aan de zonnestralen en na activatie wordt gesorbeerd door de huid of door schoonmaken met de snavel gegeten wordt. Verwijdering van de smeerklief zou de dieren gevoeliger maken voor rachitis.

Op dezelfde wijze schijnt de vacht der viervoeters de plaats te zijn, waar het vitamine gevormd wordt. Proeven met ratten toonden aan, dat het antirachitisch effect van de bestraling nihil was, indien men deze dieren belette hun vacht te likken.

Dat de activatie van het provitamine bij de mens ook op de huid plaats heeft, toonden Helmer en Jansen aan, die vonden, dat de huidvetten na blootstelling aan zonlicht sterker antirachitische waarde hadden dan de niet bestraalde huidvetten. Men stelt zich

voor, dat het provitamine wordt uitgescheiden met het sebum en dat het gevormde vitamine D weer wordt geresorbeerd door de huid. De mens kan op tweeërlei wijze worden voorzien van vitamine D n.l. per os met de voeding en door activatie van het in of op de huid aanwezige sterol door het zonlicht. De laatste is de hoofdbron, doch in de koude landstreken met weinig zon zal de toediening van vitamine D met de voeding het tekort aan zonlicht moeten opheffen. Eveneens zijn nachtdieren aangewezen op hun voedsel als voornaamste vitamine D bron.

In de Noordelijke haemisfeer is het optreden van hypovitaminose D en rachitis het sterkst in de maanden Februari tot Mei. Voor de lupuspatiënten zijn dit ook doorgaans de slechtste maanden. Of dit verband houdt met hypovitaminose D is niet bekend, doch wel voor de hand liggend.

De lichtbehandeling van lupuspatiënten in de vorm van ultraviolette lichtbaden komt dus waarschijnlijk neer op vitamine D₃ behandeling, zoals uit het voorgaande blijkt en niet op de tegenwoordig algemeen toegepaste vitamine D₂ behandeling.

Ook de ouderwetse levertraanbehandeling volgens Emery, de dieetbehandeling met vitaminerijke voeding en de toediening van levertraan als algemene behandeling ter ondersteuning van de locale therapie is dus waarschijnlijk niets anders dan vitamine D₃ behandeling, sinds men heeft gezien, dat levertraan slechts van dierlijke sterol afkomstige vitamine D bevat en vitamine D₂ niet of, volgens sommigen, slechts in sporen aanwezig is.

Vergelijkt men de therapeutische waarde van het kunstmatige vitamine D₂ met het natuurlijke vitamine D₃ ten opzichte van rachitis, dan blijkt, dat dit volgens de meeste onderzoekers valt ten gunste van het vitamine D₃.

May en Wygant vergeleken de antirachitische werking van beide vitaminen bij 457 kinderen en vonden, dat een dagelijkse dosis van 200—500 I.E. vitamine D₃ als levertraan voldoende was om rachitis te voorkomen. Om dit zelfde effect te bereiken met vitamine D₂ was een dagelijkse toediening van 400—800 I.E. nodig.

Hess en Lewis kwamen tot dezelfde conclusie bij een vergelijkend onderzoek bij 60 kinderen. Ook Jeans is de mening toegedaan, dat het natuurlijke vitamine een krachtiger antirachitische werking heeft, dan het synthetische calciferol.

Bij toediening van één massale dosis vitamine D ter bescherming

van kinderen tegen rachitis gedurende de winter dient aan vitamine D_3 de voorkeur gegeven te worden (Brockman en Riet-schel). McBeath en Zucker vonden het vitamine D_2 minder waardevol dan het natuurlijke vitamine ter bestrijding van tandcaries bij kinderen.

Naast deze waarnemingen staan die van Morris en Stevenson, die geen verschil in werking zagen van de twee vitamines bij de behandeling van 12 kinderen met rachitis bij een dagelijkse toediening van 2000 I.E.

Wilson in Britsch-Indië behandelde 30 patiënten met osteomalacie en vond ook de werking der beide vitamines D gelijkwaardig.

Ook de onderzoeken van Eliot in de Verenigde Staten en van Drake in Canada, waarbij de antirachitische werking der beide vitamines vergeleken werd, konden geen verschil aantonen.

Bicknell en Prescott komen aan het einde van hun beschouwing over het vitamine D tot de conclusie, dat het natuurlijke vitamine D_3 waardevoller is dan het kunstmatige vitamine D_2 bij de behandeling van rachitis.

Of dit geldt voor lupus vulgaris is niet bekend. Op theoretische gronden laat zich dit ook niet voorspellen, omdat over het werkingsmechanisme van vitamine D bij lupus niets met zekerheid bekend is, ook niet of er enig verband bestaat met de antirachitische werkzaamheid.

Indien de werkzaamheid van D_2 en D_3 ten opzichte van lupus gelijkwaardig zou zijn, zou het mogelijk kunnen zijn dat aan vitamine D_3 de voorkeur moet worden gegeven, omdat gebleken is, dat vitamine D_3 althans voor proefdieren, minder toxisch is. Morgan toonde aan, dat vitamine D_2 definitief meer toxisch is dan vitamine D_3 voor ratten, terwijl Beks dit ook aantoonde bij honden.

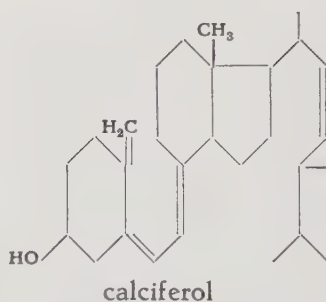
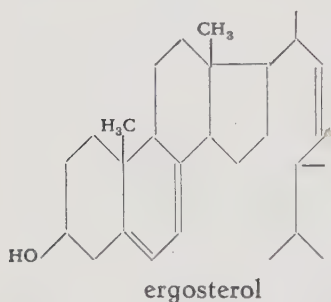
Op de resultaten die wij zelf met vitamine D_3 bij lupus vulgaris hebben bereikt, zal nog nader worden teruggekomen.

De toxische verschijnselen, die kunnen optreden na toediening van vitamine D, kan men alleen verwachten bij orale of parenterale toediening. Toediening van vitamine D door middel van ultraviolette bestraling geeft geen toxische verschijnselen (Rosenberg). Men weet niet hoe dit komt, doch men neemt aan, dat het lichaam beschikt over een speciaal beschermend mechanisme, waarschijnlijk gelocaliseerd in de huid.

De schadelijke invloed, die het gevolg kan zijn van te intensieve bestraling, berust niet op hypervitaminose.

Indien men het organisme in de gelegenheid zou stellen zelf grote hoeveelheden vitamine D te produceren onder invloed van het zonlicht of „kunstmatig zonlicht”, dan zou men dus niet gebonden zijn aan de toxische drempelwaarde van de patiënt bij de orale of parentale toediening. Om in staat te zijn grote hoeveelheden vitamine D te produceren, is het nodig, dat het lichaam beschikt over een voldoende voorraad provitamine. Men zou dit provitamine, b.v. het ergosterol, kunnen toedienen en zelfs in grote hoeveelheden, omdat het provitamine het voordeel heeft bij vitamine niet toxisch te zijn.

Ook is de mogelijkheid niet uitgesloten, dat het ergosterol zonder bestraling een gunstige invloed op lupus heeft. De chemische structuurformule van beide vertoont geringe verschillen. De activatie tot vitamine van het provitamine berust op het verspringen van een binding in de tweede zesring, waardoor het calciferol 4 dubbele bindingen krijgt en nog 3 gesloten ringen bevat, in tegenstelling met de vier gesloten ringen en 3 dubbele bindingen in het ergosterol-molecuul.



Hoe het calciferol zijn gunstige werking ontplooit en welke karakteristika van het molecuul daarvoor verantwoordelijk zijn, is niet bekend. De antirachitische eigenschappen zijn weliswaar gebonden aan de vitamine D structuur, doch indien men de hypothese laat varen dat het werkingsmechanisme bij lupus identiek is met de antirachitische werkzaamheid, dan is het niet onmogelijk, dat de werking bij lupus gebonden is aan andere eigenschappen van het sterolmolecuul.

Van deze gedachtengang is waarschijnlijk W. R a a b uitgegaan, die trachtte patiënten met longtuberculose in zijn sanatorium in Glenn Dale, Maryland te genezen met onbestraald ergosterol. Hij

experimenteerde eerst met caviae, die geïnfecteerd waren met virulente tuberkelbacillen. De ene groep werd ingespoten met onbestraald ergosterol (100 mgr. 1 maal per week), terwijl de andere groep elke week 15 mgr. vitamine D₂ (viosterol) parenteraal kreeg toegediend. Deze laatste caviae vertoonden alle ernstige intolerantieverschijnselen (de haren stonden recht overeind, koude rillingen, diarrhee, anorexie, gewichtsverlies). Dit duurde tot verscheidene dagen na de injectie. De ergosterol caviae, die een veel grotere dosis kregen, vertoonden geen algemene verschijnselen. Na 4 weken werd autopsie verricht, waarbij bleek, dat de ergosterol caviae veel minder tuberkels in de inwendige organen vertoonden en de tuberculose in het algemeen veel meer was onderdrukt dan in de met viosterol behandelde caviae.

Daarna behandelde hij patiënten met longtuberculose met 300—500 mgr. onbestraald ergosterol intramusculair, ééns per week.

Vier patiënten op deze wijze behandeld gedurende 6 maanden vertoonden meer verbetering dan kon worden verwacht van bedrust alleen; er was teruggang en resorptie van de longhaarden en het sputum werd negatief, behalve bij één patiënt met een caverne van 4 cM. in diameter. Intolerantieverschijnselen werden nooit gezien.

Indien deze waarnemingen van Raab juist geweest zijn, dan komt dus inderdaad de opvatting, dat antirachitische werking en „antituberculose” werking berust op hetzelfde mechanisme, in gevaar, tenzij men aanneemt dat toch vitamine D₂ in de huid gevormd wordt. Wij komen hierop later, naar aanleiding van een aantal lupuspatiënten, die wij met ergosterol behandeld hebben, nog terug.

Een open vraag is verder nog, waarom de ene lupuspatiënt zo buitengewoon goed beïnvloed wordt door de calciferoltherapie, terwijl daartegenover andere patiënten staan, bij wie soms het lupeuse proces veel minder ernstige vormen aangenomen heeft en die desondanks weinig of helemaal niet reageren op de behandeling. Het is niet onmogelijk, dat hierbij o.a. resorptiestoornissen een rol spelen, daar toch het middel doorgaans oraal wordt toegediend.

De resorptie van het vitamine D heeft plaats in de dunne darm, van hieruit wordt het opgenomen in de bloedbaan en gedistribueerd over het lichaam.

Een voorwaarde voor de resorptie van vitamine D schijnt te zijn

de aanwezigheid van gal. T a y l o r deed proeven met honden en toonde aan, dat vitamine D niet geresorbeerd werd, indien de gal via een galfistel werd afgevoerd. Wanneer de dieren echter tegelijk met het vitamine galzouten kregen toegediend, trad de resorptie wel op. H e y m a n s bevestigde deze proeven bij ratten.

Galsteenicterus bij de mens gaat gepaard met een slechte resorptie van het vitamine D.

Ook de hoeveelheid vet in het dieet schijnt van belang te zijn. R o s e n b e r g schrijft, dat de resorptie van het vitamine D wordt bevorderd door de aanwezigheid van vet, maar te grote hoeveelheden vet zouden minder gunstige resultaten geven. Hij waarschuwt tegen het gebruik van vitamine D in minerale olie, omdat deze olie de resorptie van het vitamine zou tegengaan. Het eerste is in overeenstemming met de bevindingen van Charpy.

Bicknell en Prescott waarschuwen voor gelijktijdige toediening van paraffinum liquidum en verwijzen naar de proeven van S m i t h en S p e c t o r, die aantoonde, dat ratten op een niet-rachitisch dieet toch rachitis kregen, indien tevens voldoende paraffinum liquidum met de voeding werd gegeven. Het bleek, dat 5 keer de normale behoefte aan levertraan nodig was om rachitis te voorkomen. Ze vonden ook, dat de anti-rachitische waarde van bestraling werd verminderd door toediening van paraffinum liquidum. Dit zou er voor pleiten, dat het in het organisme geproduceerde vitamine D in de darm moet worden uitgescheiden om in staat te zijn zijn werking te kunnen ontplooiën. Een meer aannemelijke verklaring volgens hen is echter, dat het paraffinum liquidum de resorptie van calcium en phosphorus in het maag-darmkanaal tegengaat en daardoor het dieet meer rachitisch maakt.

Het is niet onmogelijk, dat verschillende andere, nog onbekende factoren een rol kunnen spelen bij de vitamine D resorptie.

Normaal menselijk bloed bevat 50—135 I.E. vitamine D per 100 cc. serum. W a r k a n y en M a b o n hebben aangetoond, dat bij dagelijkse orale toediening van 50.000—500.000 I.E. de vitamine D bloedspiegel stijgt tussen 9000 en 13.000 I.E. per 100 cc. serum.

Resorptiebepalingen zijn echter moeilijk te doen; het calciferolgehalte in het bloed is slechts met biologische methoden zuiver te bepalen, omdat spectroscopische en chemische bepalingen geen accurate uitkomsten geven. Hiervan hebben we dus afgezien. Wel

hebben we getracht resorptiestoornissen te elimineren door in sommige gevallen het middel parenteraal toe te dienen. Dit hebben wij gedaan bij enige patiënten, die refractair bleken te zijn tegen de (orale) calciferoltherapie, hoewel zij hier lange tijd mee behandeld waren.

Van de andere producten van de vitamine D groep is weinig bekend. Ze hebben tot heden slechts theoretische waarde.

Het vitamine D₄ is een kunstmatig vitamine en wordt verkregen door bestraling van 22-dihydro-ergosterol.

Het vitamine D₅ is bestraald 7-dehydro-sitosterol en bezit evenals vitamine D₄ antirachitische eigenschappen.

Vitamine D₂ intoxicatie.

De vergiftigingsverschijnselen, die werden waargenomen na toediening van grote hoeveelheden calciferol, werden aanvankelijk toegeschreven aan de toxische bestralingsproducten lumisterol, toxisterol etc., die de oorspronkelijke calciferolpraeparaten verontreinigden. Het latere, gezuiverde calciferol evenwel liet zien, dat deze opvatting onjuist was en dat calciferol zelf toxisch is, indien het gegeven wordt in voldoende hoge doses. Het blijkt echter, dat de toxische drempelwaarde individueel zo sterk varieert, dat het moeilijk is een veilig gemiddelde vast te stellen. Bicknell en Prescott geven aan, dat de meeste mensen een dagelijkse dosis van 200.000 tot 400.000 I.E. wel verdragen. Voortdurende controle is hierbij evenwel gewenst. Eén enkele dosis van 1.000.000 I.E. wordt goed verdragen, schadelijke gevolgen zijn hier niet bij waargenomen, maar na dagelijks herhaalde, veel lagere doseringen zijn al na 10 dagen vergiftigingsverschijnselen gezien. Rosenberg neemt aan, dat een dagelijkse dosis van 20.000 I.E. per K.G. lichaamsgewicht intoxicatie veroorzaakt. Zoals reeds eerder werd aangegeven, is het waarschijnlijk, dat calciferol toxischer is dan het natuurlijke vitamine D₃. Bij dierproeven met honden bleken de weefselbeschadigingen ernstiger te zijn dan na vitamine D₃ intoxicatie.

Grote doses vitamine D mobiliseren calcium en fosforus en veroorzaken ontkalking van de botten met tegelijkertijd calcificatie van de weefsels, in het bijzonder van de nieren en de aorta. Nier-

en vaataandoeningen vormen daardoor een contra-indicatie voor de calciferoltherapie.

Het calcium- en phosphorgehalte in het bloed is vaak verhoogd. Dit behoeft echter niet het geval te zijn, zodat men aan de bepaling hiervan niet veel waarde kan hechten. De klinische symptomen geven ons een beter inzicht.

De gelijktijdige toediening van calciumpraeparaten kan volgens Bicknell en Prescott beter achterwege blijven, omdat het waarschijnlijk is, dat dit de verkalking in de weefsels bevordert.

De klinische verschijnselen van intoxicatie zijn: anorexie, vermagering, misselijkheid, hoofdpijn, braken en diarree, soms voorafgegaan door een gevoel van welbehagen en een opvallend goede eetlust.

Polyurie treedt daarna op met lozing van urine rijk aan kalkzouten. Ook albuminurie is mogelijk. Profuus zweten wordt soms gezien met pijnen in spieren en gewrichten. De bloeddruk wordt niet beïnvloed. Kort voor de dood treedt dehydratie op met verminderde urinelozing.

Ross en Williams beschreven 4 kinderen met vitamine D vergiftiging, waarvan 1 stierf. Bij autopsie werden kalkafzettingen gevonden in de arteriën, in de hartspier, de nieren, de longen en de maag.

Bureau beschreef een geval, waarbij kalkafzetting in de gewrichtskapsels optrad met pijn en zwelling van de gewrichten.

Wanneer de vitamine D therapie tijdig wordt gestaakt dan verdwijnen de vergiftigingssymptomen snel, evenals de kalkafzettingen in de weefsels, indien deze reeds mochten zijn opgetreden (Red).

Lichte intolerantieverschijnselen kunnen volgens sommigen succesvol worden bestreden door gelijktijdige toediening van vitamine A of vitamine B₁, andere onderzoekers raden vitamine B complex of gist aan.

EIGEN ONDERZOEK

HOOFDSTUK IV.

RESULTATEN DER CALCIFEROLBEHANDELING GETOETST AAN HET CLINISCH VERLOOP.

Dit onderzoek omvat 100 lupuspatiënten, die lange tijd, in doorsnee ongeveer 2 jaar, onafgebroken behandeld waren volgens het schema aangegeven door Dowling met hoge doses calciferol in tabletvorm (tabletten à 30.000 I.E., Philips-van Houten).

De totale dosis calciferol per patiënt toegediend is vrij hoog; een verdere verbetering bij voortgezet gebruik van het vitamine D₂ viel, althans klinisch, niet waar te nemen, voor zover de patiënten inmiddels tenminste niet klinisch genezen waren. Met andere woorden, alle patiënten zijn na deze langdurige behandeling stationair geworden en het is daarom niet waarschijnlijk, dat bij voortgezette behandeling nog genezing kan worden bereikt.

Het spreekt vanzelf, dat we ons bij de bepaling der doseringen in de eerste plaats hebben laten leiden door de wijze waarop dit middel verdragen werd. In het algemeen bleek het echter mogelijk de hoge begindosis van 150.000 E per dag gedurende enige maanden te handhaven, zij het dan ook, dat de therapie bij enkele patiënten wegens intolerantieverschijnselen of hoge bloedcalciumwaarden tijdelijk onderbroken moest worden. Bij patiënten, die niet of weinig reageerden, werd, indien mogelijk met de toediening van 150.000 E per dag doorgegaan tot zelfs 7 à 8 maanden. Daarna werd de dosis verlaagd tot 3 tabletten per dag (90.000 E) en hiermee werd zolang doorgegaan als ons dit gewenst leek, d.w.z. totdat geen lupomen meer aangetoond konden worden onder de glasspatel, dus een klinische genezing was opgetreden. Ook dan werd nog een tijdlang doorgegaan met resp. 3, 2 of 1 tablet per dag, tevens rekening houdende met het seizoen.

Aanvankelijk werd systematisch het bloedcalciumgehalte op gezette tijden bepaald, later werd hiervan afgezien en hebben we

ons meer laten leiden door het al of niet optreden van verschijnselen van intolerantie, als anorexie, misselijkheid, braken, dorst, hoofdpijn, duizeligheid en moeheid.

Evenmin als dat bij het Engelse behandelingsschema het geval is, hebben wij bijzondere maatregelen genomen ten aanzien van het dieet van onze patiënten. Practisch alle patiënten zijn polyclinisch behandeld. Het keukenzoutarm en vetarm dieet zoals Charpy dat voorschrijft is bij de meeste patiënten thuis uiterst bezwaarlijk door te voeren en bovendien blijkt de ervaringen van vele onderzoekers niet noodzakelijk. Ook is het niet duidelijk welke gedachtengang bij Charpy hieraan ten grondslag ligt.

Gelijktijdige toediening van calcium is ook achterwege gelaten. Het moet immers niet onmogelijk worden geacht, dat dit verkalking in de weefsels bevordert.

We hebben slechts volstaan met erop toe te zien, dat de patiënten een voldoende, rijk gevarieerde voeding kregen.

Bij een juiste beoordeling der resultaten van de calciferol-behandeling, zoals weergegeven in nevenstaande tabellen, dient men rekening te houden met het feit, dat practisch alle patiënten jarenlang behandeld zijn met de vroeger gebruikelijke therapeutica (Finsen, lenigallol etc.) en dat deze behandelingswijzen een zekere selectie hebben toegepast op het tegenwoordige patiëntenmateriaal, doordat in het algemeen de gevallen met de slechtste genezings-tendenz zullen zijn overgebleven. Een tweede factor die onze statistiek wat de genezing betreft in enigszins ongunstige zin zal kunnen hebben beïnvloed, is, dat enkele patiënten tijdens de calciferol-behandeling zijn weggebleven en zich dus aan de contrôle hebben onttrokken, waarschijnlijk doordat ze weinig last meer hadden. Het is niet onmogelijk, dat hieronder enkele patiënten geweest zijn met een goede genezingstendenz.

Voor het verkrijgen van een zo duidelijk mogelijk inzicht in de klinische resultaten der behandeling zijn de patiënten ingedeeld in 4 categoriën. Tevens is van elke patiënt vermeld geslacht, leeftijd, klinische verschijningsvorm van de lupus, totale hoeveelheid toegediende vitamine D₂ en eventuele intolerantie- of intoxicatie-verschijnselen.

I. Patiënten, die niet verbeterden en waarbij het klinisch aspect van de lupushaarden geen verandering ondervond.

P.K. No.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Totale hoev. calciferol in miljoen Eenh.	Toxische verschijnselen
808	♂ 43 jr.	Lupus v. cicatricans	23.3	Geen
2561	♂ 51 jr.	Lupus v. squamosus et crustosus	74.7	Geen klachten. Hoogste bloedcalciumwaarde: 11.8 mgr. %
8900	♀ 39 jr.	Lupus v. crustosus et ulcerosus	27	Geen
17423	♀ 53 jr.	Lupus v. faciei. L. v. elephantasticus et ulcerosus cruris sin.	54.9	Geen
26744	♂ 40 jr.	L. v. ulcerosus et mutilans; scrophuloderma	46.5	Geen subj. bezwaren. Hoogste bloedcalcium- gehalte 14.1 mgr. %
42080	♂ 34 jr.	L. v. ulcerosus	31.5	Geen
51407	♂ 33 jr.	L. v. tumidus	30.6	Geen
53969	♂ 57 jr.	L. v. tumidus	27	Vage maagklachten
54690	♀ 18 jr.	L. v. serpiginosus et disseminatus	27.9	Geen

II. Patiënten, die wel verbetering ondervonden, doch bij wie nog duidelijk sprake is van een actief proces.

P.K. No.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Totale hoev. calciferol in miljoen Eenh.	Toxische verschijnselen
434	♀ 53 jr.	L. v. tumidus	62.2	In de latere maanden der behandeling hoofdpijn en lichte maagklachten. Calcium bloed 10.2 mgr. %
2152	♀ 53 jr.	L. v. faciei L. v. elephant. cruris	47.8	Geen

P.K. No.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Totale hoev. calciferol in miljoen Eenh.	Toxische verschijnselen
3923	♀ 40 jr.	L. v. tumidus	55	Geen
8056	♀ 68 jr.	L. v. planus	49.5	Geen
8385	♀ 43 jr.	L. v. nodularis	40.4	Geen
9349	♀ 49 jr.	L. v. cicatricans et nodularis	30.4	Geen
10469	♀ 71 jr.	L. v. planus	28	Geen subj. klachten. Calciumgehalte bloed 14.2, later 12.6 mgr. %
15560	♀ 26 jr.	L. v. nodularis	45.4	Geen
16876	♂ 51 jr.	L. v. ulcerosus	56.7	Geen
20110	♂ 55 jr.	L. v. planus	60.3	Geen
22573	♂ 55 jr.	L. v. in cicatrice tuberculosis colliquativae	18.9	Hoofdpijn, normale bloedcalciumwaarden
25101	♀ 48 jr.	L. v. cicatricans et nodularis	49.5	Geen
28680	♀ 42 jr.	L. v. planus	33.3	Misselijk, transpireren, licht in het hoofd. Normale bloedcalciumwaarden
29012	♂ 49 jr.	L. v. planus	37.8	Geen
29258	♀ 65 jr.	L. v. planus; scophuloderma	39.6	Geen
32597	♀ 59 jr.	L. v. cicatricans et mutilans	43.2	Geen
32879	♀ 45 jr.	L. v. planus	46.8	Geen
34954	♂ 43 jr.	L. v. cicatricans et ulcerosus	47.7	Moeheid, maagklachten. Bloedcalciumgeh. 10.3 mgr. %

P.K. No.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Totale hoev. calciferol in miljoen Eenh.	Toxische verschijnselen
43973	♂ 61 jr.	L. v. planus	28.8	Geen
46851	♂ 37 jr.	L. v. nodularis in cicatrice tuberc. colliquativae	55.8	Duizeligheid, benauwd, urticariele erupties. Hoogste bloedcalcium- waarde 11.4 mgr. %
49217	♀ 22 jr.	L. v. tumidus	36	Geen
50730	♀ 66 jr.	L. v. elephantasticus cruris	36.9	Geen
51941	♂ 44 jr.	L. v. ulcerosus	60.3	Geen
53951	♀ 80 jr.	L. v. planus	41.4	Geen

III. Patiënten, die zeer veel verbeterden, met fraaie littekens waarin echter nog een enkel aantoonbaar lupoompje.

P.K. No.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Totale hoev. calciferol in miljoen Eenh.	Toxische verschijnselen
328	♂ 45 jr.	L. v. ulcerosus	25	In het begin dorst, droge tong, hoofdpijn. Bloedcal- cium 13 mgr. %
594	♂ 42 jr.	L. v. tumidus	37.5	Geen
870	♂ 57 jr.	L. v. nasi Carcinoma spinocellulare in lupo	36	Geen
1969	♂ 32 jr.	L. v. planus	47.7	Geen
5862	♀ 64 jr.	L. v. planus	38	Geen
7732	♀ 39 jr.	L. v. planus cruris sin.	37.6	Geen

P.K. No.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Totale hoev. calciferol in miljoen Eenh.	Toxische verschijnselen
12001	♀ 31 jr.	L. v. tumidus et ulcerosus	23.4	Hoofdpijn. Normale bloed- calciumwaarden
12392	♀ 41 jr.	L. v. planus L. v. mucosae nasi	35.1	Geen
14639	♀ 50 jr.	L. v. cicatricans Carcinoma basocellulare	50.4	Geen
15593	♂ 51 jr.	L. v. planus	27.9	Geen
16018	♀ 57 jr.	L. v. planus	26.1	Geen
16206	♀ 68 jr.	L. v. planus	42.3	Geen
20613	♂ 22 jr.	L. v. planus	28.5	Geen
20622	♂ 33 jr.	L. v. tumidus	50.4	Geen
20819	♂ 55 jr.	L. v. cicatricans Carcinoma spinocellulare in lupo vulgari	37.8	Geen
21124	♂ 48 jr.	L. v. mutilans nasi	43.2	Geen
21649	♀ 38 jr.	L. v. mucosae nasi	33.3	Geen
21663	♀ 65 jr.	L. v. tumidus	46.8	Geen
22371	♀ 32 jr.	L. v. ulcerosus	46.8	Geen
22406	♀ 62 jr.	L. v. planus nasi	39.7	Geen
24827	♂ 55 jr.	L. v. planus	27.9	Hoofdpijn, misselijk, dorst. Normale bloedcalcium- waarden
24961	♀ 68 jr.	L. v. nasi L. v. mucosae nasi	36	Geen

P.K. No.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Totale hoev. calciferol in miljoen Eenh.	Toxische verschijnselen
27677	♀ 73 jr.	L. v. planus	26.1	Geen
33860	♀ 53 jr.	L. v. tumidus	32.4	Maagpijn. Normale bloed- calc. waarden
34405	♂ 75 jr.	L. v. tumidus	31.5	Hoofdpijn, duizelig. Bloedcalciumgeh. 11 mgr. %
34955	♂ 62 jr.	L. v. planus	56.4	Hoofdpijn
35680	♀ 34 jr.	L. v. tumidus	37.8	Duizelig
35712	♀ 37 jr.	L. v. planus	26.1	Geen
48020	♀ 40 jr.	L. v. planus	25.2	Geen
48415	♀ 66 jr.	L. v. planus	50.4	Geen
49617	♂ 28 jr.	L. v. planus	37.8	Hoofdpijn. Bloedcalcium- gehalte 11.9 mgr. %
49810	♀ 35 jr.	L. v. cicatricans	37.6	Moe, hoofdpijn, misse- lijk, Bloedcalciumgehalte 9.8 mgr. %
50934	♀ 50 jr.	L. v. planus	29.7	Geen
52105	♂ 50 jr.	L. v. nasi L. v. mucosae nasi	37.8	Geen
54654	♂ 61 jr.	L. v. planus	18	Geen

IV. Patiënten, die als klinisch genezen waren te beschouwen, bij wie dus geen lupomen meer konden worden aangetoond.

P.K. No.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Totale hoev. calciferol in miljoen Eenh.	Toxische verschijnselen
822	♀ 59 jr.	L. v. planus	25	Geen
2015	♀ 56 jr.	L. v. cicatricans	37	Lichte hoofdpijn, normale bloedcalc. waarden
3084	♂ 54 jr.	L. v. planus	37.6	Misselijk, hoofdpijn, trans- pireren. Normale bloed- calciumwaarden
3811	♀ 48 jr.	L. v. tumidus	53	Geen
4029	♂ 56 jr.	L. v. nodularis	37.7	Dorst
5757	♀ 37 jr.	L. v. tumidus	38.8	Geen
9287	♀ 66 jr.	L. v. ulcerosus	18	Geen
10315	♀ 47 jr.	L. v. planus	14.5	Geen
10478	♂ 39 jr.	L. v. tumidus	33.3	Geen
12129	♀ 59 jr.	L. v. mucosae nasi	16.2	Geen
15528	♀ 46 jr.	L. v. planus	51	Geen
15534	♀ 54 jr.	L. v. planus	25.2	Misselijk. Normale bloed- calciumwaarde
16874	♀ 51 jr.	L. v. planus	30.6	Duizeligheid, dorst. Bloed- calciumgeh. 11.4 mgr. %
17389	♀ 70 jr.	L. v. planus	38.7	Geen
18715	♂ 46 jr.	L. v. tumidus	45	Geen
18858	♂ 62 jr.	L. v. planus	36.9	Geen

P.K. No.	Geslacht Leeftijd	Diagnose	Totale hoev. calciferol in miljoen Eenh.	Toxische verschijnselen
19985	♀ 67 jr.	L. v. planus	17.1	Duizelig, misselijk, hoofdpijn, dorst. Bloedcalcium-waarde 13.9 mgr. %
21271	♂ 72 jr.	L. v. cicatricans	9.9	Geen
22481	♀ 55 jr.	L. v. nodularis	38.7	Geen
23291	♀ 54 jr.	L. v. cicatricans	26.1	Geen
24090	♂ 27 jr.	L. v. cicatricans	25.2	Geen
29678	♂ 34 jr.	L. v. planus	30.6	Geen
31614	♀ 58 jr.	L. v. tumidus	45.9	Geen
34966	♂ 53 jr.	L. v. cicatricans	32.4	Geen subj. klachten. Bloedcalciumgeh. 13.9 mgr. %
35514	♂ 16 jr.	L. v. planus	27.9	Geen
50550	♀ 34 jr.	L. v. planus	40.5	Geen
50680	♀ 67 jr.	L. v. mucosae nasi	24.3	Lichte duizeligheid
52796	♂ 64 jr.	L. v. nodularis	40.5	Geen
53438	♂ 47 jr.	L. v. tumidus et ulcerosus	44.1	Geen
53717	♂ 31 jr.	L. v. verrucosus	35.1	Geen
53721	♀ 65 jr.	L. v. tumidus	38.7	Geen
54847	♀ 36 jr.	L. v. nasi L. v. mucosae nasi	40.3	Geen

Conclusie:

Gaan wij na wat het klinisch resultaat van ongeveer 2 jaar calci-ferolbehandeling bij het 100-tal patiënten, dat hierboven beschreven werd, uiteindelijk geweest is, dan blijkt het volgende:

- a. 9 patiënten ondervonden van de behandeling in het geheel geen verbetering.
- b. 24 verbeterden, doch tonen ook thans nog actieve lupushaarden.
- c. 35 zijn zeer veel verbeterd doch bij nauwkeurige inspectie blijkt dat hier en daar in het littekenweefsel nog een enkel lupoompje aantoonbaar is.
- d. 32 patiënten konden als klinisch genezen worden beschouwd.

Het is van belang bij de eisen, die aan een klinisch genezen geval moeten worden gesteld, nog even stil te staan, daar de criteria, die men zich met betrekking tot dit begrip stelt, voor de beoordeling der eindresultaten van groot belang zijn. Onder klinische genezing wordt door ons verstaan een volkomen rustige, verlittekende lupushaard zonder ontstekingsinfiltraat en zonder dat het mogelijk is onder de glasspatel lupomen zichtbaar te maken, of iets wat er door zijn geel tot bruine kleur, gekenmerkt door een zekere matte transparantie, op lijkt. Hierbij moet dus ook, wat de klinische genezing betreft, dikwijls het voorkomen van de geel-bruine haardjes als gevolg van de collageen degeneratie van het littekenweefsel op de koop toe genomen worden. Bij de histologische controle is ons gebleken, dat het in bepaalde gevallen onmogelijk is beide pathologische processen onder de diascoop van elkaar te onderscheiden. Wij hebben dus de criteria wat de klinische genezing betreft zo scherp mogelijk gesteld.

De uitkomsten van de verschillende auteurs variëren voor zover dit is na te gaan uit de literatuur, tussen 60 % en 24 % klinische genezingen. Onze uitkomst ligt dus onder het gemiddelde. Een gedeeltelijke verklaring hiervoor zal mogelijk mede gezocht moeten worden in het feit, dat wij aan onze patiënten de eis hebben gesteld, dat zij gedurende ongeveer twee jaar met calciferol behandeld waren geweest. Hierdoor is een, weliswaar klein, aantal patiënten, dat zich aan de controle had onttrokken, niet in de statistiek opgenomen. Zoals gezegd is het niet onmogelijk, dat enkele hiervan een verdere behandeling niet meer noodzakelijk achtten, doordat in hun ogen het

proces voldoende was verbeterd. Dit zouden patiënten met een goede genezingstendenz geweest kunnen zijn. Ook is het criterium voor een klinische genezing door ons wellicht hoger gesteld dan bij een aantal der andere auteurs.

In 25 gevallen werden *toxische verschijnselen* gezien in de vorm van subjectieve klachten of een verhoging van de bloedcalciumspiegel (normaal 9—11 mgr. %). Deze bleken in geen der gevallen van ernstige aard te zijn en verdwenen snel na het staken der toediening. Het bleek meestal mogelijk de behandeling na één of twee maanden weer voort te zetten op een iets lager niveau, doch in sommige gevallen ook wel weer op de vroegere dosis zonder dat klachten optraden.

De frequentie van het optreden der intolerantieverschijnselen wordt in de literatuur zeer verschillend opgegeven. F e e n y zag toxische verschijnselen bij 43 van de 150 patiënten, die met calciferoltabletten waren behandeld. K e n e d y echter heeft bij 30 patiënten, waarvan 20 het calciferol in tabletvorm kregen toegediend, geen intolerantieverschijnselen gezien. C h a r p y schrijft, dat hij nog in geen enkel geval genoodzaakt is geweest de behandeling (calciferol in alcoholische oplossing) te onderbreken wegens verschijnselen van toxische aard.

M a c r a e daarentegen zag bij 33 met tabletten behandelde patiënten in 17 gevallen intolerantieverschijnselen. Hij is evenwel van mening evenals Dowling, dat het calciferol de beste resultaten geeft juist in deze phase.

Men krijgt de indruk, dat in het algemeen toxische verschijnselen minder vaak gezien worden wanneer het calciferol in alcoholische oplossing wordt toegediend.

Het onderzoek van alle onder behandeling zijnde lupuspatiënten is verder aangevuld met een regelmatige controle van de toestand der slijmvliezen van neus, mond en keelholte op de Oor-, Neus- en Keelheelkundige Afdeling van Prof. E. Huizinga. Hierbij bleek, dat ook de slijmvlieslupus in het algemeen zeer gevoelig is voor de calciferolbehandeling.

Indien daarvoor een indicatie bestond, werd verder volledig intern onderzoek verricht. De reactie van Pirquet werd als routine gedaan, evenals het bepalen van de bezinkingssnelheid der erythrocyten. De

uitkomsten waren niet van dien aard, dat ze hier tot een afzonderlijke bespreking aanleiding behoeven te geven. Meer aandacht hebben wij menen te moeten besteden aan de mogelijkheid van een minder gunstige beïnvloeding door het calciferol van tuberculeuse processen elders in het organisme van onze patiënten en in het bijzonder met betrekking tot specifieke longafwijkingen, die zo dikwijls, zij het dan merendeels als rustige processen, bij lupuspatiënten worden aangetroffen. Reeds zijn in de literatuur enige gevallen vermeld, waarbij tijdens de calciferolbehandeling een longtuberculose ernstige vormen aannam, hoewel in geen dezer gevallen de rol die het calciferol hierbij gespeeld heeft als vaststaand kon worden beschouwd. Afgezien van de mogelijkheid, dat het hier een directe werking van het calciferol op de longhaard zou kunnen zijn, zal men met het ervaringsfeit rekening moeten houden, dat een verbetering ener huidtuberculose ten koste ener orgaan-tuberculose kan plaats vinden. Zo toont de lupus op oudere leeftijd een spontane neiging tot genezing, waarbij het nog al eens tot een opflikkering van het longproces komt. Ook bij chirurgische verwijdering van lupushaarden is verergering van tuberculeuse longprocessen waargenomen. In de dermatologische kliniek te Groningen werd een lupusgeval waargenomen, dat opvallend verbeterde onder het destijds veel toegepaste dieet van Gerson-Herrmannsdorfer doch in aansluiting hieraan succombeerde aan miliaire tuberculose.

Om een inzicht te krijgen in het gedrag van aanwezige tuberculeuse longprocessen tijdens de calciferolbehandeling onzer patiënten, werden deze geregeld op het Radiologisch Instituut van het Academisch Ziekenhuis te Groningen (Dr Keyser) doorgelicht en werd zo nodig een röntgenfoto gemaakt. Bij geen der op deze wijze gecontroleerde en in de hierboven vermelde statistiek opgenomen patiënten werd echter een activering ener longtuberculose waargenomen, hoewel bij vele patiënten resten en littekens van een vroeger doorgemaakt longproces konden worden geconstateerd. Als enige complicatie werd een geval van erythema nodosum gezien (pag. 59). Het verdient o.i. niettemin aanbeveling, aandacht te blijven schenken aan tuberculeuse processen elders in het lichaam.

Ook is nog getracht na te gaan op welke leeftijd de calciferolbehandeling het best aanslaat. De onderstaande tabel geeft de leeftijden weer der patiënten bij het begin der calciferolbehandeling met het aantal klinische genezingen in de verschillende leeftijdsklassen.

Leeftijd	Aantal behandelde gevallen	Aantal klinische genezingen
0—10		
11—20	4	1
21—30	9	2
31—40	21	5
41—50	21	6
51—60	26	11
61—70	16	7
71—80	3	

Veel valt hieruit niet te concluderen, ook al omdat het aantal patiënten hiervoor te klein is, doch wel ziet men, dat bij het stijgen van de leeftijd het aantal klinische genezingen procentsgewijs iets groter wordt, n.l. beneden de 50-jarige leeftijd 25.5 %, erboven 40 %.

Tenslotte willen wij nog een poging vermelden, die wij hebben aangewend om de ontoereikendheid van het diascopisch onderzoek bij het vaststellen ener klinische genezing aan te vullen. Wij hebben getracht na te gaan of het *fluorescentieonderzoek* ¹⁾ ons in twijfelgevallen, dus daar waar we klinisch niet met zekerheid tuberculeus weefsel vast konden stellen, zou kunnen helpen.

Dit onderzoek berust op het verschijnsel, dat elke normale huid gaat fluoresceren na een injectie met fluoresceïne. De fluorescentie treedt op 15 tot 20 seconden na een intraveneuse injectie van een voldoende hoeveelheid fluoresceïne ²⁾ en duurt ongeveer 3 uur. Het sterkst treedt de fluorescentie op aan het gelaat. Om dit voor het oog waarneembaar te maken, wordt de patiënt in een donkere kamer geplaatst en het te onderzoeken huidgedeelte met ultraviolet licht bestraald, b.v. van een kwikdamplamp. Het in de huid aanwezige fluoresceïne bezit de eigenschap de gefilterde ultraviolette stralen met lange golflengte, die op de grens liggen van de zichtbare lichtstralen, te absorberen en om te zetten in stralen met langere golflengtes overeenkomende met de geel-groene banden van het

¹⁾ Ontworpen door Lange en Boyd en toegepast voor diagnostische en prognostische doeleinden bij perifere vaataandoeningen.

²⁾ Bij deze proeven is gebruik gemaakt van een waterige oplossing van 5 % fluoresceïne (resorcinol phthaleïne) en 5 % natrium bicarbonaat. Dosering: 1,3 cc. per 10 K.G. lichaamsgewicht.

spectrum, waardoor deze dus zichtbaar zijn. De mate van fluorescentie is afhankelijk van de vascularisatie en de capillaire doorlaatbaarheid. De omgevende huid van de lupushaard gaat direct na de injectie fluoresceren, daarna de littekenhaard. Na verloop van 15 tot 30 minuten is echter de fluorescentie in de littekenhaard veel sterker dan van de omgevende huid, het is alsof de fluoresceïne zich juist hier ophoopt en blijft liggen (verhoogde capillaire doorlaatbaarheid?). Ook is de fluorescentie niet wegdrukbaar onder de diascoop. Lupomen fluoresceren niet of weinig en liggen als eilandjes in de fluorescerende haarden. Het contrast treedt het duidelijkst aan de dag ongeveer $1\frac{1}{2}$ —2 uur na de injectie. Hyperaemische plekjes geven echter ook schaduwen en het onderzoek wordt daardoor onbetrouwbaar. Voor algemene klinische toepassing lijkt ons deze methode dan ook niet geschikt.

HOOFDSTUK V.

UITKOMSTEN VAN HET HISTOLOGISCH EN BACTERIOLOGISCH ONDERZOEK BIJ MET CALCIFEROL BEHANDELDE LUPUSPATIENTEN.

Om de prognose van de gedurende lange tijd met vitamine D₂ behandelde lupuspatiënten zonder voorbehoud gunstig te kunnen stellen, is het noodzakelijk, dat meerdere criteria van genezing aanwezig zijn.

Clinische genezing, een vaag begrip, is niet voldoende. De uitkomsten van het histologisch onderzoek moeten de genezing kunnen bevestigen, in dien zin, dat het tuberculeus granulatieweefsel moet zijn vervangen door bindweefsel. Het bacteriologisch onderzoek is nog belangrijker. De eis moet gesteld worden, dat alle pogingen om tuberkelbacillen door middel van cultuur of enting op proefdieren aan te tonen in geëxcideerd materiaal uit de lupeuse haarden, negatief uitvallen.

Blijkt echter, dat ook na langdurig voortgezette behandeling het aantonen van levende tuberkelbacillen in de oude en schijnbaar rustige lupushaarden nog mogelijk is, dan spreekt het vanzelf, dat deze bevinding de prognose in ongunstige zin wijzigt en de mogelijkheid tot het vroeger of later wederom opflikkeren en tot nieuwe activiteit geraken van deze lupushaarden zeer aannemelijk wordt, vooral zodra de patiënt in ongunstiger omstandigheden komt en de algemene toestand achteruitgaat.

Bij een aantal van de in het vorige hoofdstuk genoemde patiënten zijn proefexcisies verricht met het doel om door middel van het histologisch en bacteriologisch onderzoek ons inzicht in de resultaten der calciferolbehandeling te vergroten. Voor dit onderzoek zijn patiënten uit verschillende rubrieken genomen, zodat hier achtereenvolgens de ziektegeschiedenissen met de histologische en bacteriologische bevindingen in drie groepen zullen worden besproken, n.l.

- I. patiënten, die ondanks de langdurige calciferolbehandeling nog actieve lupushaarden vertonen.
- II. patiënten die fraai verbeterd zijn met rustige, verlittekende haarden, waarin echter nog een enkel lupoompje aanwezig is.
- III. klinisch genezen patiënten.

Techniek.

Voor het verkrijgen van het te onderzoeken materiaal is steeds gebruik gemaakt van het huidboortje met een diameter van $\frac{1}{2}$ cm. Geboord werd tot op $\frac{1}{2}$ cm. diepte dus tot ruim in de subcutis. De voordelen van deze methode boven het uitsnijden van weefsel zijn de meer regelmatige resultaten en het feit dat door de eenvoudige techniek gemakkelijker weefsel uit verschillende delen der haarden verkregen kan worden, waardoor enigszins tegemoet wordt gekomen aan de vaak moeilijke keuze ter bepaling van de plaats der proef-excisie. Steeds zijn in elke lupushaard op deze wijze tenminste twee excisies verricht, vaak uit de rand van de lupushaard, soms echter ook wel uit het midden. Hiervoor werden bij voorkeur de klinisch meest suspecte plaatsen uitgekozen. De afname van het materiaal is steeds gebeurd onder lokaal-anaesthesie met novocaine-adrenaline. Bezwaren voor het bacteriologisch onderzoek door een eventuele bactericide werking zijn hieraan niet verbonden. F u n k toonde dit aan door een vergelijkend onderzoek van de positieve entresultaten bij caviae met geëxcideerd tuberculeus weefsel, verwijderd onder algemene narcose en onder lokaal-anaesthesie met novocaine-adrenaline.

De voorwaarden voor steriliteit zijn zo veel mogelijk in acht genomen. Van het verkregen materiaal werd een gedeelte gereserveerd voor het histologisch onderzoek en wel in die zin, dat elke excisie voor dit doel werd gehalveerd. Daar steeds meer dan één excisie werd verricht kon dit onderzoek op deze wijze over een groter terrein worden uitgebreid.

Het resterend gedeelte van het voor het histologisch onderzoek gebruikte weefsel werd voor het bacteriologisch onderzoek gebruikt. Dit onderzoek is verricht door enting op voedingsbodems volgens Löwenstein.

De caviaentingen moesten achterwege blijven, doordat niet over voldoende proefdieren beschikt kon worden. Een groot bezwaar was dit niet, omdat bij het vergelijkend onderzoek van de entresultaten

van lupusweefsel herhaaldelijk gebleken is, dat de cultuurmethode minstens even gevoelig is als de caviaproeven.

Popoff en Rouseff verkregen bij hun bacteriologische lupusonderzoekingen betere resultaten met de kweekproeven op de Löwensteinvoedingsbodem dan met caviaëntingen. Jensen vergeleek de gevoeligheid van de cultuur- en caviaproef bij een onderzoek van 20 lupuspatiënten. De cultures waren in alle gevallen positief, terwijl de caviaproef in 13 gevallen positief uitviel.

Folpmer's vond bij zijn bacteriologische lupusonderzoekingen, dat de cultuurmethode gevoeliger was dan de caviaproef. De lupus-cultures gaven positieve uitkomsten in 84 % der gevallen, de cavia-entingen slechts in 50.8 % der gevallen bij entingen van hetzelfde materiaal. Van Krieken daarentegen zag weinig verschil en kreeg ongeveer gelijke uitkomsten. Bij 27 lupuspatiënten viel 21 keer de cultuur positief uit en 22 keer de caviaproef.

Het vaak negatief uitvallen van de caviaproeven moet waarschijnlijk worden geweten aan de geringe virulentie der tuberkelbacillen, zoals deze bij lupus vulgaris wordt aangetroffen.

Griffith toonde dit aan bij een onderzoek van 140 lupusgevallen, waarbij 60 % van de lupusstammen verminderd virulent bleek te zijn. Ook kweekte hij stammen van hetzelfde type uit de huid en uit de inwendige organen van 4 lupuspatiënten, die tevens aan inwendige tuberculose leden. De virulentie van de uit de huid gekweekte tuberkelbacillen was duidelijk geringer.

Funk vond in 80 % der gevallen een verminderde virulentie van de uit lupus stammende tuberkelbacillen.

Delzant verrichtte bacteriologisch onderzoek door dierproeven bij 86 lupuspatiënten en vond $\frac{1}{3}$ der gekweekte tuberkelbacillen van normale virulentie, terwijl $\frac{2}{3}$ weinig virulent of avirulent bleek te zijn.

De huid is dus waarschijnlijk een slechte voedingsbodem voor tuberkelbacillen, welke eigenschap van invloed blijkt te zijn op de virulentie der bacillen en dus op de uitkomsten van de caviaproef.

Het voordeel van de cultuur boven de caviaproef is verder, dat door het kolonieaspect meestal de differentiatie tussen het humane type en het bovine type direct mogelijk is. In het algemeen was het slechts mogelijk om 4 cultuurbuizen te enten, zodat steeds geënt werd op twee Löwensteinvoedingsbodems met glycerine en twee zonder glycerine om de differentiatie van humane en bovine tuberkelbacillen te vergemakkelijken.

Kolonieaspect van de humane tuberkelbacil.

Op glycerinebevattende voedingsbodem geeft de humane tuberkelbacil dikke, gerimpelde, wratachtige kolonies. Snelle (eugonische) groei. De kolonies zijn meestal binnen 30 dagen zichtbaar en bereiken binnen 60 dagen hun volledige ontwikkeling. De doorsnee van elke kolonie bedraagt dan van 1 tot 1½ cm. Ze zijn bovendien droog en gekenmerkt door de vorming van een geel tot oranje pigment.

Kolonieaspect van de bovine tuberkelbacil.

Op voedingsbodem zonder glycerine geeft de bovine tuberkelbacil gladde, vochtige kolonies, die langzaam groeien en pas zichtbaar beginnen te worden na 30 tot 70 dagen (dysgonische groei). Bij volledige ontwikkeling hebben de kolonies een doorsnee van 3 tot 4 mm. Geen vorming van pigment.

Voor het verkrijgen van reincultures uit het meestal secundair geïnfecteerde lupusmateriaal was het nodig dit voor te behandelen. De grotere resistentie van tuberkelbacillen tegen zoutzuur of zwavelzuur werd benut om dit doel te bereiken. De weefselstukjes werden daartoe eerst fijngewreven in een steriele mortier onder toevoeging van enkele cc 6 % zwavelzuur. Na 20 minuten werd het mengsel gecentrifugeerd gedurende 5 minuten, daarna werd het zwavelzuur afgepipeteerd en het bezinksel geënt op de voedingsbodems.

Voor het afsluiten der cultuurbuizen werden rubberstoppen gebruikt. De verdamping van het condenswater werd op deze wijze voldoende tegengegaan en van indroging met als gevolg schrompeling of scheuring der voedingsbodems was nooit sprake. Ook de zuurstoftoevoer bleek voldoende gegarandeerd te zijn om de groei van de tuberkelbacillen te laten plaats vinden.

Tenminste eens per week werden de buizen nagekeken op groei. De opgekomen kolonies werden naar hun morphologisch aspect beoordeeld. Bleken deze een duidelijk eugonische groei te vertonen en de eigenschappen van de typisch humaan groeiende kolonies te bezitten door hun wratachtig, droog aspect en gele pigmentatie, dan werden ze als humaan genoteerd. De diagnose bovine tuberculose werd gesteld, indien kleine, gladde en vochtige kolonies opkwamen, die later verschenen en langzamer groeiden dan de vorige. Het

spreekt vanzelf, dat in alle gevallen microscopische bevestiging plaats vond door het aantonen van zuurvaste staafjes met de kleuring volgens Ziehl-Neelsen.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN.

Groep I.

1. Vrouw van 53 jaar. Gehuwd. P.K. nr. 17423.

Anamnese: De aandoening is begonnen op 27-jarige leeftijd uitgaande van de bovenlip en zich uitbreidende over het gehele gelaat. Tevens een ulcereus proces aan het linker onderbeen, dat later aanleiding gaf tot het ontstaan van elephantiasis.

Verloop en behandeling: Het proces bleek van het begin af zeer hardnekkig te zijn en was ondanks alle vormen van therapie langzaam progressief. In Mei 1946 wordt begonnen met de calciferolbehandeling, 5 tabletten per dag (150.000 E). Later is de dosis verminderd tot 90.000 E per dag. De totale hoeveelheid toegediende calciferol bedraagt 54,9 miljoen Eenheden. Deze behandeling brengt geen verbetering evenmin als parenterale toediening van het calciferol in olie 2 maal per week 15 mgr.

Serologische reacties negatief.

Reactie van Pirquet: humaan ++ bovine ++.

Thoraxfoto: oud, verlittekend proces.

Complicaties: recidiverende erysipelas van het linker onderbeen.

Proefexcisies uit het linker onderbeen (2-II-'48):

Histologisch onderzoek (Kleuring met haematoxyline-eosine): Vlak onder de epidermis liggen verschillende haardjes van epitheloïde cellen omgeven door lymphocytair infiltraat. Er is geen duidelijke afgrenzing der afzonderlijke tuberkels, meerdere zijn geconflueerd. Enkele haarden vertonen een centrale necrose. Het infiltraat breidt zich uit in de omgeving langs de vaten. Er is geen verkalking en geen bindweefselafkapseling.

De epidermis boven het granulatiweefsel is atropisch en vertoont parakeratose.

Bacteriologisch onderzoek:

2-II-'48 Enting met weefselmateriaal op voedingsbodems van Löwenstein.

25-II-'48 Löwenstein met glycerine positief. Kleine wratachtige, gepigmenteerde, droge kolonies.

Microscopisch: lange, slanke zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus humanus.

2. Vrouw van 26 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 15560.

Anamnese: Sinds 6-jarige leeftijd een lupushaard op de rechterwang. Overigens goed gezond. Een oom is overleden aan tuberculose.

Verloop en behandeling: Zeer langzaam progressief proces. Is in 10 jaar tijd

van gulden tot rijksdaaldergroot geworden. Etsbehandeling met lenigallol en pyrogallol heeft de aandoening een tijdlang tot rust gebracht. Later ontstonden recidiefhaardjes langs de bovenrand van de haard. Sinds 16-VI-'46 calciferolbehandeling, 150.000 E per dag gedurende de eerste 2 maanden, daarna 90.000 E. Na een half jaar 60.000 E. Totale hoeveelheid toegediende calciferol bedraagt 45,4 miljoen E. Deze behandeling heeft een geringe verbetering gegeven, doch is niet in staat geweest het proces tot rust te brengen. Parenterale calciferoltoediening (15 mgr. per week) brengt geen verdere verbetering.

Serologische reacties: negatief.

Reactie van Pirquet: humaan +, bovine +.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: steeds normaal.

Thoraxfoto: longen geen afwijkingen.

Proefexcisies uit de bovenrand van de lupushaard (6-II-'48):

Histologisch onderzoek (Kleuring met haematoxyline-eosine): Het gehele corium wordt vrijwel ingenomen door een groot aantal epitheloidcellen-tuberkels, die conglomeraten vormen, maar nog juist afzonderlijk te herkennen zijn. Er tussendoor liggen straten met lymphocytair infiltraat. Er is vrijwel geen necrose. Enkele reuzencellen van Langhans. De epidermis is atrophisch met afgevlakte papillen.

Bacteriologisch onderzoek:

6-II-'48 Enting met weefsel op voedingsbodems van Löwenstein.

8-III-'48 Löwenstein met en zonder glycerine positief. Talrijke droge confluerende wrachtige kolonies.

Microscopisch: slanke zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus humanus.

3. Man van 37 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 46851.

Anamnese: In zijn jeugd jaren scrophuloderma, in aansluiting daaraan lupus vulgaris in de halsstreek. In de familie komt voor zover bekend geen tuberculose voor.

Verloop en behandeling: Het proces breidde zich ondanks vroegere behandeling langzaam uit. In Mei 1946 begonnen met de calciferolbehandeling. Dit brengt aanvankelijk enige verbetering, de aandoening komt echter niet tot rust. Het laatste jaar geen verdere vooruitgang. Dosering gedurende de eerste 3 maanden 150.000 E per dag, daarna 90.000 E, resp. 30.000 E. Totale dosis calciferol: 55,8 miljoen E.

Thoraxfoto: longen geen afwijkingen.

Proefexcisies uit de rand van de lupushaard (7-II-'48):

Histologisch onderzoek: In het bovenste gedeelte van het corium liggen verschillende epitheloidcellenhaarden doorspekt met éénkernig infiltraat en sterke éénkernige infiltratie in de omgeving langs de vaten. Er zijn geen reuzencellen te zien. Er is geen verkalking en geen bindweefselafkapseling. De epidermis toont lichte acanthose.

Bacteriologisch onderzoek:

7-II-'48 Enting met weefsel op voedingsbodems van Löwenstein.

20-IV-'48 Löwenstein zonder glycerine positief. Eén kleine, gladde kolonie.
Microscopisch: zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).
Typus bovinus.

4. Vrouw van 42 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 28680.

Anamnese: De aandoening aan de linker wang zou al begonnen zijn kort na de geboorte. Patiënte is overigens altijd gezond geweest. De moeder is overleden aan longtuberculose toen patiënte 8 jaar oud was. Vader gezond. Patiënte heeft twee gezonde kinderen.

Verloop en behandeling: Zeer langzame progressie van het proces, dat thans de gehele linker wang inneemt. Lenigallolbehandeling heeft de haard gedeeltelijk tot rust gebracht, doch er bleef activiteit en uitbreiding aan de randen. Voornamelijk naar het linkeroor toe. Ze is sinds 3 Mei 1946 met calciferol behandeld met enkele korte onderbrekingen, wegens intolerantieverschijnselen. Totale dosis calciferol: 33.3 miljoen E. Het resultaat van deze behandeling is matig. Thans nog een duidelijk actief proces.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Proefexcisies uit de rand van de lupushaard (9-II-'48):

Histologisch onderzoek: Midden in het corium ligt een verticale epitheloidcellenhaard, waarschijnlijk een conglomeraat van tuberkels, omzoomd met een éénkernig infiltraat. Centraal in de haard is enige verkazing. In de necrotische gedeelten ligt een eigenaardige zwarte massa (in meerdere coupes), dit is geen kalk. Enkele reuzencellen van Langhans. In de omgeving langs de vaatjes wat infiltraat. Naast de tuberkel sclerose in het corium. De epidermis is licht atrophisch

Bacteriologisch onderzoek:

9-II-'48 Geënt met weefsel op voedingsbodems van Löwenstein.

Na 5 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

5. Vrouw van 22 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 49217.

Anamnese: Patiënte werd 7 jaar geleden bestraald voor specifieke lymfomen aan de hals. Enkele jaren later ontstond een kleine lupushaard aan de hals onder het rechter oor, die vrijwel niet groter is geworden. Patiënte is overigens gezond. Er is voor zover na te gaan geen tuberculose in de familie.

Verloop en behandeling: Het proces is stationnair. Patiënte is, voordat met de calciferoltherapie begonnen werd op 19 Mei 1946, vrijwel niet behandeld. Calciferol brengt enige verbetering in de beginmaanden der behandeling, later niet meer. Thans nog actief proces. Totale hoeveelheid toegediende calciferol: 36 miljoen E.

Thoraxfoto: Adhaesie in het midden van het rechter diaphragma. Verder geen afwijkingen.

Proefexcisies uit het midden der lupushaard (12-II-'48):

Histologisch onderzoek: Het gehele corium is ingenomen door tuberculeus granulatieweefsel opgebouwd uit talrijke, ten dele nog af te grenzen epitheloidcellentuberkels. Het geheel is omgeven door een dicht lymphocytair infiltraat en is er op verschillende plaatsen ook mee doorspekt. Perivasculaire rond-

cellige infiltraten. Geen reuzencellen en geen verkazing. In de epidermis zijn de papillen nagenoeg geheel verstreken.

Bacteriologisch onderzoek:

12-II-'48 Enting van weefselmateriaal op voedingsbodems van Löwenstein.
20-IV-'48 Löwenstein zonder glycerine positief. Enige kleine, gladde slijmerige kolonies.

Microscopisch: Zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus bovinus.

6. Vrouw van 57 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 53969.

Anamnese: De aandoening is begonnen op $\pm$ 37-jarige leeftijd met een klein plekje naast de neus, dat zich vrij snel uitbreidde. Patiënte is verder gezond.

Verloop en behandeling: De aandoening breidde zich ondanks de toegepaste behandelingswijzen, voornamelijk etsbehandeling met lenigallol, geleidelijk uit over het gehele gelaat. Ook de calciferolbehandeling geeft geen duidelijke verbetering. Nog steeds zeer actief proces. Totale hoeveelheid calciferol 27 miljoen E, de eerste 2 maanden 150.000 E, daarna tijdelijk gestopt wegens intolerantieverschijnselen.

Thoraxfoto: longen geen afwijkingen.

Proefexcisies uit het midden en de rand van de lupushaard aan de rechter wang (16-II-'48):

Histologisch onderzoek: Het gehele corium is ingenomen door uit epitheloidcellen bestaand granulatieweefsel, gerangschikt in kleine knobbeltjes, die conglomeraten vormen. Hiertussendoor ligt een dicht lymphocytair infiltraat. Het centrum vertoont wat bloeding. Plaatselijk een geringe necrose. Enkele reuzencellen van Langhans. De epidermis is atrophisch.

Bacteriologisch onderzoek:

16-II-'48 Weefselmateriaal geënt op voedingsbodems van Löwenstein.

8-III-'48 Beide cultuurbuizen van Löwenstein met glycerine positief. Eén buis van Löwenstein zonder glycerine positief. Talrijke wrachtige kolonies.

Microscopisch: zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus humanus.

7. Vrouw van 49 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 9349.

Anamnese: Sinds haar 8ste jaar lijdende aan lupus vulgaris van de linker wang. Langzaam progressief proces.

Patiënte is overigens goed gezond en heeft vijf gezonde kinderen.

Verloop en behandeling: Patiënte is vroeger achtereenvolgens behandeld met levertraan, Gerson dieet, Röntgenbestraling en lenigallol. De aandoening is tijdelijk tot rust gekomen, de etsbehandeling gaf de beste resultaten. Later weer activiteit en uitbreiding. Op 30 April 1946 is begonnen met de calciferolbehandeling. Totale hoeveelheid calciferol: 30,4 miljoen E. Wel geringe verbetering, doch nog steeds actief proces, dat de laatste tijd weinig verandering vertoonde.

Thoraxfoto: longen links boven gering, niet actief proces.

Proefexcisies van de rand der lupushaard (17-II-'48):

Histologisch onderzoek: Boven in het corium liggen grote velden epitheloid-

cellengranulatieweefsel, opgebouwd uit confluerende knobbeltjes, omgeven door lymphocytair infiltraat. Plaatselijk coagulatienecrose. Geen reuzencellen.
Bacteriologisch onderzoek:
 17-II-'48 Enting van materiaal op voedingsbodems van Löwenstein.
 Alle cultuurbuizen na 5 maanden nog negatief.

8. Man van 43 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 808.

Anamnese: Op 10-jarige leeftijd is de lupus aan het gelaat begonnen. De vader is overleden aan tuberculose, moeder gezond.

Verloop en behandeling: Het proces breidde zich vrij snel uit over het gehele gelaat, waarin ook de conjunctivae der beide ogen betrokken werden. In het begin veel behandeld met Röntgenstralen. Latere behandelingswijzen: lenigallol, pyrogallol, bestraling met Finsen-Lomholtlamp en sinds Mei '46 calciferolbehandeling. Bij het begin dezer laatste behandeling gehele gelaat verlittekend met hier en daar actieve haarden. Ook na 1½ jaar calciferolbehandeling is de toestand nog dezelfde. Totale hoeveelheid toegediende calciferol: 23,3 miljoen E.

Serologische reacties negatief.

Reactie van Pirquet: humaan + bovine +.

Thoraxfoto: longen geen afwijkingen.

Proefexcisies uit een haar van de linkerwang (19-II-'48):

Histologisch onderzoek: In de bovenste helft van de cutis ligt een aaneenschakeling van epitheloidcellenhaarden met veel lymphocytair infiltraat. Er is geen nekrose. De epidermis is atrophisch met verstreken papillen.

Bacteriologisch onderzoek:

19-II-'48 Enting met weefselmateriaal op voedingsbodems van Löwenstein.
 Na 5 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

9. Man van 51 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 16876.

Anamnese: De aandoening is in de jeugd begonnen met een klein rood vlekje op de rechterwang. Later is het groter geworden en opengegaan. De ouders leden niet aan tuberculose. Hij heeft twee gezonde kinderen.

Verloop en behandeling: De lupushaar van de rechter wang is vroeger voornamelijk behandeld met etsmiddelen en thermocauter. Bij het begin der calciferolbehandeling (Juni '46) heeft de haar een oppervlakte van ongeveer handpalmgrootte bereikt en vertoont talrijke ulceraties. Het laatste jaar der calciferolbehandeling brengt geen verandering; ook nu is de aandoening niet gesloten. Totale hoeveelheid toegediende calciferol: 57,6 miljoen E.

Serologische reacties negatief.

Thoraxfoto: Rechter bovenkwab vertrokken met strengen.

Proefexcisies uit het midden der lupushaar (24-II-'48):

Histologisch onderzoek: In het bovenste deel van de cutis liggen vrij grote velden met epitheloidcellig granulatieweefsel. Eromheen veel lymphocytair infiltraat. Geen reuzencellen. De epidermis is atrophisch.

Bacteriologisch onderzoek:

24-II-'48 Enting met materiaal op voedingsbodems van Löwenstein.

5-IV-'48 Löwenstein met glycerine positief. Grote wratachtige kolonies.
Microscopisch: Zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).
Typus humanus.

10. Meisje van 18 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 54690.

Anamnese: In 1942 is de ziekte begonnen in aansluiting aan etterende lymphomen aan de hals. Op talrijke plaatsen van de romp en extremiteiten ontstonden lupeuse haarden: rechter halszijde, linker schouderbladstreek, rechter bovenbeen, nates en aan de linker bovenarm en elleboog. De laatste twee haarden zijn tubero-serpigneus en bijna handpalmgroot.

Aan de rechter onderarm heeft ze tevens een myositis, waarschijnlijk ook van tuberculeuse aard.

In de familie komt voor zover bekend geen tuberculose voor.

Verloop en behandeling: Het proces was vrij stationnair bij het begin der calciferolbehandeling. Was voordien niet behandeld. De calciferoltherapie (in totaal 27,9 miljoen E) heeft practisch geen invloed gehad, het klinisch beeld van de verschillende lupushaarden is onveranderd.

Serologische reacties negatief.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: 13 mm. na 1 uur.

Reactie van Pirquet: humaan +, bovine +.

Thoraxfoto: Vanuit de linker hilus wat veel tekening naar boven. Geen haarden te zien.

De proefexcisies uit de serpigneuse haarden van de linker arm zijn verricht op 21-IV-'48, nadat de calciferoltherapie gestaakt is en sinds 2 weken ergosterolinjecties gegeven worden.

Histologisch onderzoek: In het bovenste deel van het corium ligt een dicht éénkernig infiltraat, waarin enkele duidelijke tuberkels te herkennen zijn met reuzencellen van Langhans. Iets dieper liggen knobbelige bindweefselhaarden, sommige hiervan bevatten in het centrum enkele reuzencellen en enige epitheloide cellen. Ook liggen er tussen de coriumvezels talrijke grote reuzencellen met slechts enkele epitheloide cellen eromheen. De epidermis toont acanthose.

Bacteriologisch onderzoek:

21-IV-'48 Geënt met weefsel op Löwenstein voedingsbodems.

Na 3 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

Groep II.

1. Man van 28 jaar. Gehuwd. P.K. No. 49617.

Anamnese: Patiënt heeft sinds enkele jaren vlakke lupushaarden langs de rechter en linker onderkaakrand. Is voordien lijdende geweest aan specifieke halslymphomen, welke destijds behandeld zijn met Röntgenstralen. Overigens goed gezond.

Verloop en behandeling: Patiënt wordt sinds 6 Juni 1946 behandeld met calciferoltabletten. De aandoening was daarvoor niet behandeld. Deze ver-

toont talrijke typische lupoomhaarden, is heftig rood met iets verheven randen.

Het proces verbetert vanaf het begin der behandeling en komt na enkele maanden tot rust. Dosering: 150.000 E per dag. De lupomen zijn verbleekt en onduidelijker geworden onder de diascoop. Langs de rechter onderkaak zijn ze tenslotte geheel verdwenen, terwijl langs de linker kaak nog steeds op verschillende plaatsen verdachte vlekjes onder glasdruk zichtbaar te maken zijn. De behandeling is voortgezet met 90.000 E, resp. 30.000 E per dag.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

De proefexcisies zijn verricht uit de verlittekende haar rechts waar geen lupomen meer te zien zijn (3-II-'48):

Histologisch onderzoek: Even onder de epidermis is een laag met dicht lymphocytair infiltraat. Onder deze laag bevindt zich epitheloidcelliggranulatieweefsel, deels haardvormig, deels diffuus; hier en daar een klein nekrosehaardje. Ook in het granulatieweefsel bevindt zich veel lymphocytair infiltraat. Er is geen kalkafzetting en geen bindweefselafkapseling. De epidermis is iets atrophisch.

Bacteriologisch onderzoek: Niet verricht.

2. Vrouw van 68 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 16206.

Anamnese: Vanaf haar 9e jaar lijdt patiënte aan lupus van de neus met een latere uitbreiding over de wangen. Nooit klachten van de kant van de longen. In de familie van vaders kant kwam veel tuberculose voor, één broer is overleden aan tuberculose; de vader overleed aan keeltuberculose.

Verloop en behandeling: Patiënte is vroeger behandeld met Finsen en lenigalol, waardoor het proces enigszins kon worden bedwongen. Bij het begin der calciferolbehandeling (12 Juni '46) is er echter duidelijk sprake van activiteit. Calciferoltabletten brengen de aandoening tot rust, doch ook na 20 maanden blijkt het nog steeds mogelijk hier en daar enkele lupoompjes aan te tonen. Totale hoeveelheid toegediende calciferol: 42,3 miljoen E. (De eerste 3 maanden 150.000 E per dag).

Serologische reacties negatief.

Reactie van Pirquet humaan zwak +, bovine zwak +.

Thoraxfoto: kalkstipjes in de hili. Overigens niets bijzonders.

Proefexcisies uit de littekenhaard der linker wang (4-II-'48):

Histologisch onderzoek. Geen tuberkels of tuberculoïde structuren. De bovenste lagen van het corium tonen collageen verval: de vezels zijn niet afzonderlijk te zien, de structuur is wat wolkig, de kleur groezelig. Langs de vaatjes ligt lymphocytair infiltraat. De epidermis is atrophisch, de papillen zijn verstreken.

Bacteriologisch onderzoek:

4-II-'48 Geënt met weefselmateriaal op voedingsbodems van Löwenstein. 8-III-'48 Löwenstein met glycerine positief. Droge, wratachtige, gepigmenteerde kolonies.

Microscopisch: Zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus humanus.

3. Vrouw van 62 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 22406.

Anamnese: Patiënte heeft sinds 24-jarige leeftijd lupus van de neus. Langzaam progressief proces. Verder goed gezond.

In de familie is van tuberculose niets bekend.

Verloop en behandeling: Vroeger behandeld met bismuthkuur, galvanocauter, Finsen, lenigallol, pyrogallol. Het proces breidde zich geleidelijk uit over de wangen. In Juni '46, bij het begin der calciferolbehandeling is de neuspunt zeer onrustig. Verbetering treedt terstond op, doch ook in Februari '48 nog enkele lupoompjes op beide wangen. Totale hoeveelheid toegediende calciferol 39.7 miljoen E. De eerste 2 maanden 150.000 E. per dag. De volgende 8 maanden 90.000 E per dag, daarna 60.000 E.

Serologische reacties: negatief.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: 19 mm. na 1 uur.

Thoraxfoto: geen afwijkingen in de longen.

Proefexcisies uit de rechter wang uit plekjes met lupoomkleur (5-II-'48):

Histologisch onderzoek: Vrij grote ronde epitheloidcellenhaard boven in het corium (1 mm. in doorsnee) omgeven door dicht éénkernig infiltraat en doorspekt met éénkernige cellen. Enkele reuzencellen, geen nekroze. In een ander praeparaat naast collagene bundels een haardje, waarin de bundels gedegenereerd wazig zijn. De epidermis boven de haard is atropisch.

Bacteriologisch onderzoek:

5-II-'48 Geënt met materiaal op voedingsbodems van Löwenstein.

5-IV-'48 Löwenstein zonder glycerine positief. Kleine, gladde kolonies.

Microscopisch: Zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus bovinus.

4. Vrouw van 53 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 33860.

Anamnese: Sinds $\pm$ 38-jarige leeftijd lijdt patiënte aan lupus, welke onder de kin begon en zich uitbreidde langs de linker onderkaakrand naar het linker oorlelletje. Geen longklachten. Ook in de familie geen tuberculose bekend.

Verloop en behandeling: Langzaam progressief. Etsbehandeling met lenigallol en pyrogallol heeft de aandoening onder de kin tot rust gebracht, doch er bestond hernieuwde activiteit in de littekenhaard en vooral aan het oorlelletje voor de aanvang der calciferolbehandeling op 4 Juni '46. Deze therapie brengt veel verbetering, zodat na een jaar de gehele haard tot rust gekomen is, met hier en daar nog een reactieloos, in het littekenweefsel gelegen lupoompje. Alleen het proces aan het oorlelletje blijft actief. Totale dosis calciferol: 32.4 miljoen E. De eerste 2 maanden 150.000 E, daarna 90.000 E resp. 30.000 E per dag.

Serologische reacties negatief.

Thoraxfoto: Longen geen afwijkingen.

Proefexcisies uit de littekenhaard langs de linker onderkaakrand (10-II-'48):

Histologisch onderzoek: Geen tuberkels. De collagene vezels boven in het corium zijn wat minder goed gekleurd, een beetje groezelig. Tussen de collagene vezels om de vaten lymphocytair infiltraat. In één praeparaat in het infiltraat enkele histiocyten met een reuzencel van Langhans.

Bacteriologisch onderzoek:

10-II-'48 Löwenstein voedingsbodems geënt met weefselmateriaal.

20-IV-'48 Löwenstein voedingsbodems zonder glycerine positief. Enkele kleine, gladde kolonies.

Microscopisch: Zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus bovinus.

5. Vrouw van 57 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 16018.

Anamnese: Op 14-jarige leeftijd halslymphklier tuberculose. In aansluiting hieraan lupus. Geen tuberculose in de familie.

Patiënte gaat veel met vee om.

Verloop en behandeling: Vroegere behandeling geschiedde voornamelijk met etsmiddelen en de galvanocauter. Bij het begin der calciferolbehandeling op 19 Juni '46 zijn er in de linker retromandibulairstreek keloidachtige littekens. Hierin spaarzaam aanwezige lupoompjes. Eigenlijk een vrij rustig stationnair proces. Na 1½ jaar behandeling practisch niets meer van lupomen te zien, nog enkele verdachte vlekjes. Totale dosis calciferol: 26,1 miljoen E.

Thoraxfoto: longen geen afwijkingen.

Proefexcisies van de verdachte plekjes (11-II-'48):

Histologisch onderzoek: In enkele praeparaten is het gehele corium tot aan de subcutis ingenomen door een dicht lymphocytair infiltraat. Vlak onder de epidermis, welke atrophisch is, ligt nog een dun laagje collagene vezels. In de lymphocytaire haard zijn afzonderlijke epitheloidcellentuberkels te zien. Geen reuzencellen, een enkel kaashaardje. Enkele eilanden van collagene bundels zijn gelegen binnen het cellig infiltraat.

Bacteriologisch onderzoek:

11-II-'48 Enting met materiaal op de Löwenstein voedingsbodems.

23-V-'48 Löwenstein voedingsbodem zonder glycerine positief. Eén kleine gladde kolonie.

Microscopisch: Zuurvaste staafje (Ziehl-Neelsen).

Typus bovinus.

5. Vrouw van 62 jaar. Weduwe. P.K. Nr. 34955.

Anamnese: Lupus vulgaris begonnen als een klein plekje op de linker wang op jeugdige leeftijd. Overigens geen klachten. Familie gezond.

Verloop en behandeling: Het proces breidde zich geleidelijk uit tot een hand-palmgrote haard. Vroeger behandeld met de Finsen-Lomholt lamp. Begin der calciferolbehandeling op 30 Juni '46; het is nu een zeer actief proces. Calciferol brengt de aandoening tot rust, doch enkele verbleekte lupomen in het littekenweefsel blijven bestaan. Totale dosis calciferol: 56,4 miljoen E. De eerste 6 maanden 150.000 E per dag.

Thoraxfoto: Longen geen afwijkingen.

Proefexcisies ter plaatse van de resterende lupomen (17-II-'48):

Histologisch onderzoek: Slechts in één coupe zijn enkele epitheloidcellentuberkels dicht onder de epidermis te zien. In de andere coupes is een lichte perivasculaire infiltratie. De epidermis is atrophisch met lichte hyper- en parakeratose.

Bacteriologisch onderzoek:

17-II-'48 Enting met weefselmateriaal op voedingsbodems van Löwenstein.

8-III-'48 Löwenstein met glycerine positief. Eén wrachtige gepigmenteerde kolonie.

Microscopisch: Zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus humanus.

7. Vrouw van 39 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 7732.

Anamnese: Sinds 9e jaar heeft patiënte een rode vlek aan het linker been, die geleidelijk aan groter is geworden. Patiënte is verder goed gezond en heeft vier gezonde kinderen.

Verloop en behandeling: Patiënte is vroeger veel behandeld met etsmiddelen en de galvanocauter. Tevens hoogtezon en levertraan. Het proces was echter langzaam progressief en heeft zich in Juni '46, toen met de calciferolbehandeling begonnen is, uitgebreid over de gehele kuit van het linker been en aan de mediale zijde van de knie. Calciferol brengt veel verbetering, doch na ongeveer 9 maanden valt geen verdere vooruitgang waar te nemen en vertonen de overigens fraai verlittekende haarden op verschillende plaatsen nog enkele verbleekte lupomen. Totale dosis calciferol: 37,6 miljoen E. Serologische reacties negatief.

De bezinkingssnelheid der erythrocyten schommelt tussen 32 en 39 mm. na 1 uur.

Thoraxfoto: Longen geen afwijkingen.

Proefexcisies ter plaatse van de resterende lupomen (26-II-'48):

Histologisch onderzoek: Het bovenste gedeelte van de cutis bevat een schijfvormige haard bestaande uit epitheloidcellentuberkels. Enkele reuzencellen van Langhans, geen nekrose. De gehele haard is omzoomd door een lymfocytaire infiltraat.

Bacteriologisch onderzoek:

26-II-'48 Enting op Löwenstein met weefselmateriaal.

Na 5 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

8. Vrouw van 50 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 14639.

Anamnese: Patiënte is sinds haar 2e jaar lijdende aan lupus vulgaris van de neus met latere uitbreiding over het gehele gelaat.

In de familie is geen tuberculose bekend.

Verloop en behandeling: Sinds 11e jaar is patiënte behandeld met Finsen en op 17-jarige leeftijd met radium. Later met Röntgenstralen. Ongeveer 10 jaar geleden ontstond in de linker naso-labiaalplooi een carcinoma basocellulare, welke met de diathermische lus verwijderd werd. Latere recidieven werden op dezelfde wijze en met Röntgencontact behandeld. De lupeuse haarden vertonen nog activiteit, wanneer in Juni '46 begonnen wordt met de calciferoltherapie. Het proces komt hierdoor tot rust. De lupomen worden echter niet geheel tot verdwijnen gebracht. Totale dosis calciferol: 50,4 miljoen E (de eerste 5 maanden 150.000 E per dag, daarna 90.000 E per dag).

Proefexcisies uit littekenhaard (12-III-'48):

Histologisch onderzoek: Geen tuberculeus granulatieweefsel.

Bacteriologisch onderzoek:

12-III-'48 Voedingsbodems van Löwenstein geënt.

Na 4 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

9. Man van 55 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 20819.

Anamnese: De aandoening is begonnen aan de neus en breidde zich later uit over de bovenlip en de wangen.

Patiënt is overigens nooit ziek geweest. In de familie komt geen lupus of longtuberculose voor.

Verloop en behandeling: Patiënt is vroeger achtereenvolgens behandeld met radium, Röntgenstralen en Finsen. Het proces is vrij stationnair, doch vertoont nog actieve lupushaarden wanneer in Juni '46 met de calciferoltherapie begonnen wordt. Hierdoor komt de aandoening tot rust met echter nog enkele verdachte gele vlekjes en een klein ulcus op de bovenlip, waarvan de rand vast aanvoelt.

Serologische reacties negatief. Totale dosis calciferol: 37,8 miljoen E.

Pirquet: humaan +, bovine —.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten 16 mm, na 1 uur.

Thoraxfoto: Longen geen afwijkingen.

Proefexcisies uit de bovenlip, ook uit de rand van het ulcus (12-III-'48):

Histologisch onderzoek: Uitermate dicht infiltraat vol met plasmacellen. De epidermis ter plaatse vertoont een vertakte woekering naar de diepte, terwijl in het gewoekerde epitheel een aanduiding van parelvorming aanwezig is. Bovendien is er enige hyper- en parakeratose.

Diagnose: carcinoma plano-cellulare.

In geen der coupes wordt tuberculeus granulatieweefsel gezien.

Bacteriologisch onderzoek:

12-III-'48 Weefsel geënt op voedingsbodem van Löwenstein.

Na 4 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

Groep III.

1. Vrouw van 70 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 17389.

Anamnese: Sinds 23-jarige leeftijd een vlakke lupushaard op het voorhoofd. Patiënte is overigens altijd goed gezond geweest, ook de echtgenoot is gezond.

Verloop en behandeling: In 1935 is de toen ongeveer centgrote haar met lenigallol behandeld en klinisch genezen. Later recidiveerde het proces en breidde zich in alle richtingen uit. Het kwam daarna met Finsentherapie tijdelijk weer tot rust. In Juni '46 bij het begin der calciferolbehandeling heeft de aandoening zich ongeveer over de helft van het voorhoofd uitgebreid en vertoont overal, speciaal aan de randen duidelijke activiteit. Calciferol brengt de aandoening tot rust en tenslotte tot klinische genezing. Lupomen kunnen dus niet meer worden aangetoond. Met het gebruik der tabletten wordt nog doorgegaan. Totale dosis calciferol 38,7 miljoen E. De eerste 2 maanden

150.000 E per dag, daarna 90.000 E per dag. Thans afwisselend 30.000 en 60.000 E dagelijks, afhankelijk van het seizoen.

Thoraxfoto: Longen geen afwijkingen.

Proefexcisies uit de rand en het midden van de fraai verlittekende, klinisch geen aantoonbare lupomen meer bevattende, haar (4-II-'48):

Histologisch onderzoek: Groezelige haarden dicht onder de epidermis (collagene degeneratie?). Deze zijn horizontaal te vervolgen, liggen dus in een laag. In één coupe een celrijk haardje, eveneens dicht onder de epidermis, grotendeels uit lymphocyten bestaande, waartussen grotere cellen liggen met bleke, onregelmatig gevormde kernen. Het grenst aan een haar met collagene degeneratie en is waarschijnlijk een rest van een tuberkel. De epidermis is op sommige plaatsen erg dun.

Bacteriologisch onderzoek:

4-II-'48 Enting met materiaal afkomstig van de haar² aan het voorhoofd. 20-IV-'48 Löwenstein zonder glycerine positief. Enkele kleine gladde kolonies. Microscopisch: Zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus bovinus.

2. Vrouw van 46 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 15528.

Anamnese: Op 4-jarige leeftijd halslymphkliertuberculose. In aansluiting hieraan lupus. Geen tuberculose in de familie.

Verloop en behandeling: Patiënte is vroeger voornamelijk behandeld met etsmiddelen (lenigallol, pyrogallol). Het proces breidde zich evenwel snel uit over de linker retromandibulairstreek en submentaalstreek. Links retro mandibulair diepe ingetrokken littekens. Wanneer in Juni 1946 met de calciferoltherapie begonnen wordt, bevinden zich in het littekenweefsel verschillende centgrote, onrustige plekken met talrijke lupomen. Totale dosis calciferol 51 miljoen E. 150.000 E gedurende de eerste 5 maanden, daarna resp. 90.000 E en 60.000 E per dag. Het proces komt door deze behandeling snel tot rust, alle actieve haarden verlittekenen fraai en in Februari '48 kan patiënt als klinisch genezen worden beschouwd. Lupoomkleur is nergens meer te zien. De behandeling wordt voortgezet (2 tabl. per dag).

Serologische reacties negatief.

Reactie van Pirquet: humaan +, bovine —.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: 3 mm, na 1 uur.

Thoraxfoto: Longen geen afwijkingen.

Proefexcisies uit de randen van verlittekende haarden aan de hals (14-II-'48):

Histologisch onderzoek: Vele afzonderlijke tuberkels omgeven door een dicht lymphocytair infiltraat. Talrijke reuzencellen van Langhans, geen nekrose. Ook in de subcutis ligt een conglomeraat van tuberkels. Lymphocytair infiltraat om de vaten.

Bacteriologisch onderzoek:

14-II-'48 Weefselmateriaal wordt geënt op voedingsbodems van Löwenstein. Na 5 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

3. Vrouw van 65 jaar. Weduwe. P.K. Nr. 53721.

Anamnese: Vroeger tuberculeuse halslymphomen gehad, die bestraald werden.

Later lupushaarden retromandibulair links en lager aan de hals. In de familie geen tuberculose.

Verloop en behandeling: Vroeger weinig behandeld. Vrij stationnair proces. Bij het begin der calciferolbehandeling in het begin 1946 is er een rijksdaaldergrote verheven haarde onder het linker oor met talrijke lupomen en een wat kleinere haarde iets lager. Calciferol brengt de haarden tot rust, deze verlittekenen en na een jaar blijkt het niet meer mogelijk onder de glasspatel nog lupomen aan te tonen. Totale dosis calciferol: 38,7 miljoen E.

Thoraxfoto: Verbrede vaatsteel, longvelden geen afwijkingen.

Proefexcisies uit het midden van littekenhaarde en van de rand (16-II-'48):

Histologisch onderzoek: Het infiltraat in de bovenste helft der cutis loopt evenwijdig aan de epidermis. Vlak onder de epidermis loopt nog een laagje normale collagene vezels. Het infiltraat heeft een duidelijke tuberculoïde bouw. In het midden komen epitheloïde cellen voor, aan de peripherie een dichte zoom lymphocyten.

Bacteriologisch onderzoek:

16-II-'48 Enting met materiaal op Löwenstein.

Enkele buizen verontreinigd. Na 5 maanden zijn de resterende cultuurbuizen nog negatief.

4. Vrouw van 58 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 31614.

Anamnese: Patiënte lijdt sinds 1934 aan lupus op beide wangen en neus. Het proces is op de neus begonnen. Menopauze op 52-jarige leeftijd. Patiënte vindt dat de lupus sindsdien verergerde. Als kind had ze fistelende lymphomen aan de hals, deze zijn later dicht gegaan. Man is gezond, evenals de twee kinderen. Ook in de verdere familie komt geen lupus of longtuberculose voor.

Verloop en behandeling: Patiënte is in 1942 opgenomen geweest in de kliniek en werd behandeld met lenigallol, later met Finsen. Ook kreeg ze in 1944 goudinjecties. Enkele granulaties op het neusseptum werden regelmatig aangestipt met melkzuur 50 %. In Mei '46 wordt begonnen met de calciferolbehandeling. Er bestaat nu een actief proces met talrijke lupoomhaarden op neusrug, beide wangen tot aan de oren en de bovenlip. De linker neusvleugel is verdwenen. Na $\pm$ 9 maanden met calciferol behandeld te zijn, is het gehele proces rustig. Na ruim een jaar behandeling zijn geen lupomen meer aan te tonen. Totale dosis calciferol: 45,9 miljoen E.

Serologische reacties negatief.

Reactie van Pirquet: humaan +, bovine +.

Thoraxfoto: longen geen afwijkingen.

Complicaties: Tijdens de calciferolbehandeling treedt een erythema nodosum op.

Proefexcisies uit de rand en uit het midden van de littekenhaarde van de rechter wang (25-II-'48):

Histologisch onderzoek: In enkele coupes is een grote epitheloidcellenhaarde te zien, waarschijnlijk een conglomeraat van tuberkels. Enkele reuscellen, geen duidelijke nekrose. Zeer weinig lymphocytair infiltraat, overwegend epitheloidcellen. Langs de vaatjes wel wat teveel rondcellen.

Bacteriologisch onderzoek:

25-II-'48 Cultuurbuizen geënt.

Na 4 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

5. Vrouw van 56 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 2015.

Anamnese: De lupus is begonnen in aansluiting aan scrophuloderma in de halsstreek. Het lupeuse proces heeft zich geleidelijk uitgebreid over beide wangen, neus en lippen.

Patiënte heeft vroeger waarschijnlijk een actief tuberculeus longproces gehad. *Verloop en behandeling:* In 1926 begonnen met lenigallolbehandeling. Later ook Finsen therapie. De aandoening is wel eens enkele jaren rustig geweest, doch recideerde telkens. Op 3 Juni '46 wordt de calciferolbehandeling ingezet (150.000 E per dag), de wangen vertonen nu talrijke actieve lupeuse haardjes, de neuspunt is totaal gedestruëerd. Reeds na 2 maanden is het proces rustig, na één jaar is het niet meer mogelijk lupomen aan te tonen. Totale dosis calciferol: 37 miljoen E.

Pirquet: humaan + + +, bovine + +.

Thoraxfoto: In beide longtoppen een paar fibreuse haardjes, linkersinus niet ruim open.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: 3 mm. na 1 uur.

Proefexcisies uit de rand van de littekenhaard aan de linker wang (27-II-'48):

Histologisch onderzoek: Langs de vaatjes in het bovenste deel van het corium wat celvermeerdering, hier en daar als lymphocyttaire infiltraatjes. Geen epitheloidcellenhaarden.

Bacteriologisch onderzoek:

27-II-'48 Voedingsbodems geënt met weefselmateriaal.

20-IV-'48 Eén Löwenstein zonder glycerine positief.

5-V-'48 Eén Löwenstein met glycerine positief. Enkele droge, gepigmenteerde wratachtige kolonies.

Microscopisch: Zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus humanus.

6. Vrouw van 54 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 23291.

Anamnese: Op 23-jarige leeftijd is het lupeuse proces aan de linker wang begonnen. Overigens goed gezond. Geen tuberculose in de familie.

Verloop en behandeling: Vroegere behandelingswijze met etsmiddelen. Zeer langzaam progressief proces. De aandoening vertoont activiteit bij het begin der calciferolbehandeling (13 Juni '46) en is ongeveer rijksdaaldergroot, onregelmatig begrensd. Dosering: 150.000 E calciferol per dag gedurende de eerste 3 maanden der behandeling, daarna 90.000 E gedurende 2 maanden, om vervolgens op 30.000 E per dag te blijven staan. Het proces is snel tot rust gekomen en is tenslotte klinisch genezen.

Serologische reacties: negatief.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Proefexcisies midden uit de littekenhaard (31-III-'48):

Histologisch onderzoek: In sommige coupes enkele lymphocyttaire infiltraatjes. In één coupe ligt boven in het corium een laag granulatiweefsel met

vele kleine vaatjes en éénkernige cellen. Geen duidelijke tuberculeuse afwijkingen.

Bacteriologisch onderzoek:

31-III-'48 Weefselmateriaal geënt op voedingsbodems van Löwenstein.

Na 4 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

7. Vrouw van 48 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 3811.

Anamnese: Sinds de jeugd lupeus proces, begonnen aan de bovenlip. Vroeger gekuurd wegens lichte longtuberculose. In de familie komt geen tuberculose voor.

Verloop en behandeling: Het proces breidde zich langzaam uit over beide wangen en de neus. Ondanks vroegere behandeling met Finsen en etsmiddelen nog duidelijke activiteit en progressie wanneer de calciferolbehandeling op 14 April '46 ingesteld wordt. Dosering 150.000 E per dag gedurende 4 maanden, daarna 90.000 E per dag. Totale dosis: 53 miljoen E. Snelle verbetering en tenslotte klinische genezing na ongeveer één jaar behandeling. De behandeling wordt evenwel voortgezet met 30.000 E per dag.

Serologische reacties: negatief.

Reactie van Pirquet: humaan +, bovine +.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: 8 mm, na 1 uur.

Thoraxfoto: links boven inactief verlittekend proces (onder controle bij C.B.).

Proefexcisies midden uit de littekenhaard van de linker wang (5-IV-'48):

Histologisch onderzoek: Geen tuberculeus granulatieweefsel. Hier en daar wat éénkernig infiltraat om de vaatjes.

Bacteriologisch onderzoek:

5-IV-'48 Enting van weefselmateriaal op voedingsbodems van Löwenstein.

Na 4 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

8. Man van 39 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 10478.

Anamnese: Lupeus proces aan beide wangen en onderkaakstreek begonnen op 23-jarige leeftijd in aansluiting aan lymphkliertuberculose. Nooit ziek geweest. Een broer ook lupus.

Verloop en behandeling: Vroeger behandeld met Finsen-Lomholt lamp en lenigallol. Latere uitbreiding van het proces naar het linker oor met gedeeltelijke destructie van de oorschelp. Op 23 Juli '46 wordt met de calciferolbehandeling begonnen. Gedurende de eerste 3 maanden 150.000 E per dag. Daarna enkele maanden 90.000 E per dag. Totale dosis: 33,3 miljoen E calciferol. In Febr. '48 is de aandoening klinisch genezen.

Serologische reacties: negatief.

Reactie van Pirquet: humaan —, bovine —.

Thoraxfoto: Hili contrastrijk. Overigens niets bijzonders.

Proefexcisies van de rand en uit het midden der littekenhaard van de linker wang (8-IV-'48):

Histologisch onderzoek: Geen tuberculeus granulatieweefsel. Normale collage vezels, geen perivasculaire infiltraten. De epidermis is iets atrophisch, de papillen zijn verstreken.

Bacteriologisch onderzoek:

8-IV-'48 Weefselmateriaal geënt op voedingsbodems van Löwenstein.

Na 4 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

9. Man van 54 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 3084.

Anamnese: Sinds 27-jarige leeftijd lupus van de neus en het neusslijmvlies, later uitbreidende over gelaat en handen.

Geen tuberculose in de familie.

Verloop en behandeling: Vroeger weinig behandeld, verwaarloosd geval. Langzaam progressieve aandoening met totale destructie van de neus bij het begin der calciferolbehandeling op 16 Juli '46. Dosering: 150.000 E per dag gedurende 4 maanden. Krijgt daarna intolerantieverschijnselen zonder verhoging der bloedcalciumwaarden. Het proces is echter terstond bij de aanvang der behandeling veel verbeterd. Latere doseringen schommelen tussen 90.000 en 30.000 E per dag. Totale dosis 37,6 miljoen E. Jan. '48 klinisch genezen. Ook de slijmvlieslupus is genezen.

Serologische reacties negatief.

Reactie van Pirquet: humaan +, bovine +.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: 11 mm. na 1 uur.

Thoraxfoto: links boven een kalkvlekje.

Proefexcisies uit het midden en van de rand van de littekenhaard van rechter wang (1-VI-'48):

Histologisch onderzoek: IJl lymphocytair infiltraat langs de vaatjes. Geen tuberculeuse afwijkingen.

Bacteriologisch onderzoek:

1- VI-'48 Enting van weefselmateriaal op voedingsbodems van Löwenstein. 18-VII-'48 Löwenstein met glycerine positief. Enkele wrachtige, droge kolonies.

Microscopisch: zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus humanus.

10. Man van 46 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 18715.

Anamnese: Sinds 1914 een lupushaard boven het rechter oog aan het voorhoofd. Verder gezond. Geen tuberculose in de familie.

Verloop en behandeling: Vroeger behandeld met etsmiddelen en Gerson-dieet. Langzaam progressief proces. De haard heeft ongeveer de grootte van een rijksdaalder bereikt en is verheven boven het huidniveau bij het begin der calciferolbehandeling in Juni 1946. Dosering: 150.000 E per dag gedurende de eerste 4 maanden, daarna 90.000 E. Totale dosis: 45 miljoen E. De aandoening is geleidelijk aan tot rust gekomen en kan tegen het einde van 1947 als klinisch genezen worden beschouwd.

Serologische reacties: negatief.

Reactie van Pirquet: humaan +, bovine +.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: 3 mm. na 1 uur.

Thoraxfoto: geen afwijkingen.

Proefexcisies uit de rand van de haard (23-IV-'48):

Histologisch onderzoek: Zeer dicht éénkernig infiltraat, waarin afzonderlijke,

uit epitheloidcellen bestaande haarden zijn te herkennen. De epidermis is iets atrophisch. Dus duidelijk tuberculeuse structuren.

Bacteriologisch onderzoek:

23-IV-'48 Weefselmateriaal geënt op voedingsbodems van Löwenstein.

Na 3 maanden zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

11. Vrouw van 51 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 16874.

Anamnese: In de jeugd tuberculeuse halslymphomen gehad. Later lupeus proces zich uitbreidende over de linker onderkaakstreek en linker wang. Vroeger gekuurd in een sanatorium wegens longtuberculose.

Verloop en behandeling: Vroegere behandeling met leniggallol en Finsen. Langzaam progressief proces. Bij het begin der calciferolbehandeling (Juni '46) is de aandoening actief met veel lupoomweefsel, vooral langs de onder-rand der haar. Het proces is snel tot rust gekomen tijdens deze behandeling. Dosering: 150.000 E gedurende de eerste 2 maanden. Er treden intolerantie-verschijnselen op. Hoogste bloedcalciumwaarde: 11,4 mgr. %. De toediening wordt tijdelijk gestaakt, daarna wordt de behandeling voortgezet met één dag. dosering van 90.000 E. Totale dosis: 30,6 miljoen E. Clinische genezing omstreeks Januari 1948.

Serologische reacties negatief.

Reactie van Pirquet: humaan ++, bovine +.

Thoraxfoto: Rechts in het midden een kalkvlekje. Verder niets bijzonders. Proefexcisies zijn verricht op willekeurige plaatsen van de littekenhaard van de linker wang (11-V-'48):

Histologisch onderzoek: Normale collagene vezels. Perivasculaire op enkele plaatsen een gering éénkernig infiltraat. Geringe atrophie van de epidermis. Geen tuberculeus weefsel.

Bacteriologisch onderzoek:

11-V-'48 Enting van weefselmateriaal op voedingsbodems van Löwenstein. Na 2½ maand zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

12. Vrouw van 47 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 10315.

Anamnese: Op 28-jarige leeftijd halslymphkliertuberculose. In aansluiting hieraan lupus. Overigens gezond. In de familie komt geen tuberculose voor.

Verloop en behandeling: Patiënte was vroeger hoofdzakelijk met etsmiddelen en dieet van Gerson behandeld. Bij het begin der calciferolbehandeling in Juli '46 bevindt zich onder de kin een 4 cm. lange en 2 cm. brede lupushaard te midden van littekenweefsel. Beiderzijds retromandibulair ingetrokken littekens. Tijdens de calciferolbehandeling (150.000 E per dag gedurende de eerste twee maanden) gaat de aandoening snel terug. De dosering is daarna teruggebracht op 90.000 E per dag gedurende 2 maanden, waarna de dosering verder wordt teruggebracht op resp. 2 en 1 tabl. per dag. Geen intolerantieverschijnselen. Na een jaar behandeling is de aandoening klinisch genezen.

Serologische reacties negatief.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Proefexcisies van de rand en uit het midden der littekenhaard aan de kin (11-V-'48):

Histologisch onderzoek: Dicht infiltraat met epitheloidcellenhaarden. In een ander gedeelte haarden van epitheloidcellen met zeer weinig lymphocytair infiltraat. Hierin enkele reuzencellen van Langhans en neiging tot necrose. Duidelijk tuberculeuse ontsteking.

Bacteriologisch onderzoek:

11-V-'48 Weefselenting op voedingsbodems van Löwenstein.

Na $2\frac{1}{2}$ maand zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

13. Man van 34 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 29678.

Anamnese: Patiënt is sinds prille jeugd lijdende aan lupus aan de rechter wang. Overigens altijd gezond geweest. Geen tuberculose in de familie.

Verloop en behandeling: Langzaam progressief proces. Vroeger behandeld met Finsen en lenigallol. Bij het begin der calciferolbehandeling (Juli '46) heeft de aandoening ongeveer handpalmgrootte bereikt en is ook het oorleltje in het proces betrokken. Dosering: 150.000 E per dag gedurende de eerste 2 maanden, daarna een tijdlang 90.000 E per dag. Totale dosis 30,6 miljoen E. September 1947 klinisch genezen. Ook thans krijgt patiënt nog 30.000 E calciferol per dag.

Serologische reacties negatief.

Reactie van Pirquet: humaan +, bovine +.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten: 10 mm. na 1 uur.

Thoraxfoto: R. sinus wat vast. Overigens niets bijzonders.

Proefexcisies uit de littekenhaard van de rechter wang (20-V-'48):

Histologisch onderzoek: Op enkele plaatsen een perivascular infiltraat. De epidermis is licht atrophisch met verstreken papillen. Geen tuberculeus weefsel.

Bacteriologisch onderzoek:

20-V-'48 Enting van weefselmateriaal op voedingsbodem van Löwenstein.

Na $2\frac{1}{2}$ maand zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

14. Man van 64 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 52796.

Anamnese: Lupushaard langs rechter onderkaak en halsstreek sinds 1940. Overigens goed gezond.

Verloop en behandeling: Calciferolbehandeling sinds Maart 1947. Tevoren weinig behandeld. Het proces is actief en progressief. Dosering calciferol 150.000 E per dag gedurende 6 maanden. Daarna is de aandoening tot rust gekomen, maar lupomen zijn nog steeds aan te tonen. De calciferolbehandeling is voortgezet met een dagelijkse dosis van 90.000 E. In April '48 is de aandoening klinisch genezen. Serologische reacties negatief.

Reactie van Pirquet: humaan +, bovine —.

Bloedbezinkingssnelheid der erythrocyten: 88 mm. na 1 uur.

Thoraxfoto: linker sinus zit vast. Verder niets bijzonders.

Proefexcisies van de rand en uit het midden der littekenhaard (20-V-'48):

Histologisch onderzoek: Haarden van vrij dicht éénkernig infiltraat in het

bovenste deel van het corium. Veel plasmacellen. Geen epitheloidcellen. Geen duidelijke tuberculeuse afwijkingen te zien.

Bacteriologisch onderzoek:

20-V-'48 Weefselmateriaal geënt op voedingsbodems van Löwenstein.

18-VII-'48 Löwenstein met glycerine positief. Eén kleine wrachtige, droge kolonie.

Microscopisch: zuurvaste staafjes (Ziehl-Neelsen).

Typus humanus.

15. Vrouw van 67 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 19985.

Anamnese: Op 16-jarige leeftijd lupus in het gelaat. Op 30-jarige leeftijd wegens longtuberculose gerust. Moeder en broer aan tuberculose overleden. Een zuster is lijdende aan tuberculose.

Verloop en behandeling: Vroeger behandeld met Röntgen. Later met etsmiddelen. Bij het begin der calciferolbehandeling op 7 Juni '46 zijn er talrijke schilferende lupushaardjes aan beide wangen, linker mondhoeck en linkerzijde van de hals. Aan wangen, kin, neus en hals Röntgenhuid met teleangiectasieën en pigmentaties. Dosering: 150.000 E calciferol per dag, gedurende één maand. Daarna is de behandeling onderbroken wegens intoxicatieverschijnselen. Bloedcalciumwaarde: 13,9 mgr. %. De dag. dosis wisselt voortaan tussen 30.000 E en 60.000 E. Totale dosis: 17,1 miljoen E. Mei 1947 klinisch genezen.

Serologische reacties: negatief.

Reactie van Pirquet: humaan ++, bovine ++.

Bezinkingssnelheid der erythrocyten 9 mm, na 1 uur.

Thoraxfoto: links oude topgaard en oude pleuritis.

Proefexcisies van verschillende plaatsen uit de littekenhaard onder de kin (27-V-'48):

Histologisch onderzoek: Perivasculaire lymphocytair infiltraatjes. Geen tuberculeuse afwijkingen.

Bacteriologisch onderzoek:

27-V-'48 Weefselmateriaal geënt op voedingsbodems van Löwenstein.

Na 2½ maand zijn alle cultuurbuizen nog negatief.

Conclusies:

Wat de aanknopingspunten betreft, die het histologisch onderzoek ons gebracht heeft met betrekking tot de staat en de vooruitzichten van onze met calciferol behandelde patiënten, de bespreking hiervan zouden wij willen doen samenvallen met de uitkomsten van het toch altijd iets meer zeggende bacteriologisch onderzoek, dat bij onze patiënten werd verricht en waarop later nader zal worden ingegaan. Wij willen ons thans eerst bezig houden met de weefselbeelden, die wij aan de hand van het histologische onderzoek bij onze patiënten hebben gezien, en ons afvragen of hier-

uit conclusies kunnen worden getrokken met betrekking tot de wijze waarop het genezingsproces zich voltrekt.

Gaan wij na wat ons hieromtrent uit de literatuur bekend is, dan blijkt reeds dadelijk, dat het genezingsproces niet tot stand komt door verkalking van de tuberculeuse haarden. *Vachon* en *Feroldi* wezen hier reeds op en ook door anderen is microscopisch in de lupushaarden nimmer kalk aangetoond.

Charpy meent, dat genezing gepaard gaat met toeneming van lymphocytair infiltraat. Hij onderscheidt 3 stadia:

1. Herstel van de epidermis, waaronder nieuwvorming van vaten, vermindering van het aantal reuzencellen en verdwijnen van verkalking.

2. Optreden van een dik homogeen lymphocytair infiltraat met veel plasmacellen, waarbij nog slechts enkele epitheloidcellen aantoonbaar zijn.

3. Verdwijnen van alle specifieke tuberculeuse elementen, ook van lymphocyttaire infiltraten en vervanging hiervan door bindweefsel.

De resultaten van een histologisch onderzoek van *Freudenthal* komen hiermee niet overeen. Deze kwam tot de conclusie dat genezing gepaard gaat met een verdwijnen der lymphocyten. Hij zag structuren, die herinnerden aan het histologische beeld van de *Morbus Boeck*, dus overwegend of bijna uitsluitend haarden van epitheloidcellen.

Miescher nam in de latere stadia van de calciferolbehandeling histologisch ook sarcoidachtige veranderingen waar. Bij het verrichten van de proefexcisies op een vroeg tijdstip der behandeling werden door hem vaak acute ontstekingsverschijnselen met oedeem en lymphocyttaire infiltraten in de omgeving der lupomen gezien.

Door ons zijn geen proefexcisies verricht in het begin der behandeling. Alle histologische praeparaten waren afkomstig van langdurig met calciferol behandelde patiënten. Wij zijn daardoor dus niet in de gelegenheid geweest bij onze gevallen de weefselveranderingen tijdens het proces van genezing vanaf het begin der behandeling te vervolgen. Wel konden we in begrensde mate onze resultaten toetsen aan de bevindingen der bovengenoemde auteurs. Ook was de mogelijkheid gegeven een vergelijking te treffen met betrekking tot het histologisch beeld van lupeuse processen, die enerzijds goed, anderzijds onvoldoende op de calciferoltherapie

hadden gereageerd. Wij moeten met betrekking hiertoe echter concluderen, dat ons materiaal in dit opzicht weinig aanknopingspunten bood. Opvallend was de sterke lymphocyttaire infiltratie in vrijwel alle praeparaten, waarin tuberculeus granulatieweefsel werd aangetroffen en niet het minst in de gevallen, die klinisch het gunstigst hadden gereageerd. Dit laatste doet denken aan de bevindingen van Charpy. Een ongewone rijkdom aan plasmacellen van de infiltraten viel ons echter niet op. Ook zagen wij, hoewel bij uitzondering, beelden die aan het sarcoid van Boeck deden denken. (Groep III, nr. 4).

Bij de interpretatie van de weefselbeelden van de door calciferol verbeterde of klinisch genezen gevallen zal men echter steeds voor ogen moeten houden, dat zeker een deel van de hierbij geconstateerde eigenschappen ook bij spontaan genezen of verbeterde lupusgevallen kan worden aangetroffen. Freudenthal merkt ten aanzien hiervan op, dat b.v. de op sarcoid gelijkende weefselstructuren, die in de loop van de calciferolbehandeling bij de lupus vulgaris zijn waargenomen, niet al te zelden ($\pm 20\%$ der gevallen) ook bij niet met vitamine D₂ behandelde patiënten konden worden aangetroffen. Ten aanzien van het trekken van conclusies met betrekking tot de werking van het calciferol bij de lupus vulgaris zal dan ook bij de interpretatie van het histologisch beeld enige voorzichtigheid op zijn plaats zijn. Onze bevindingen ontleenden voornamelijk hun betekenis aan het feit, dat zij ons een inzicht gaven in welke mate een anatomische genezing al of niet was bereikt.

Wat leert nu — en dit is onze *voornaamste probleemstelling* geweest — het door ons verrichte histologisch-bacteriologisch onderzoek met betrekking tot het uiteindelijke resultaat der calciferolbehandeling onzer lupuspatiënten? Bij de beoordeling hiervan zal met twee factoren rekening moeten worden gehouden. In de eerste plaats zullen ook de uitkomsten van dit onderzoek enigszins gedrukt worden door de lange behandelingstijd, die wij als eis bij onze patiënten hebben gesteld (blz. 30). Anderzijds zullen wij moeten beseffen, dat bij klinisch genezen of zeer belangrijk verbeterde patiënten de plaats der proefexcisies altijd enigszins willekeurig is, zodat de *positieve uitkomsten* aan de hand van dit onderzoek verkregen, zonder twijfel van *meer betekenis* zijn dan de negatieve bevindingen.

Gaan wij thans over tot de beschouwing van de door ons verkregen resultaten dan behoeft het ons niet te verwonderen, dat bij groep I een zo groot aantal positieve histologische en bacteriologische uitkomsten konden worden waargenomen. Van de 10 onderzochte gevallen bleek bij alle histologisch typisch tuberculeus granulatiweefsel aantoonbaar te zijn, terwijl in 6 gevallen het bacteriologisch onderzoek eveneens positief was (groep I nr. 1, 2, 3, 5, 6 en 9). Ook de uitkomsten van de tweede groep beantwoordden min of meer aan onze verwachting daar klinisch nog typische lupomen konden worden gezien. Bij 9 gevallen werd vijf keer tuberculeus weefsel in de histologische praeparaten aangetroffen (groep II nr. 1, 3, 5, 6 en 7) en werden vijf keer tuberkelbacillen door cultuurenting aangetoond (groep II nr. 2, 3, 4, 5 en 6)¹⁾. Dat in twee gevallen (groep II nr. 2 en 4) wel tuberkelbacillen konden worden gekweekt doch tegelijkertijd in de weefselsneden geen tuberculeus weefsel werd gezien, brengt wel duidelijk de ontoereikbaarheid van een enkele biopsie aan het licht met betrekking tot het vaststellen ener anatomische genezing. Zoals gezegd werd het weefsel van elke biopsie gelijkelijk gebruikt voor het histologisch en bacteriologisch onderzoek. In de bovengenoemde gevallen hebben deze beide methodes van onderzoek elkander dus wel zeer fraai aangevuld. Met betrekking tot de resultaten van ons onderzoek ten opzichte van de 2e groep komen wij dus tot de conclusie, dat de laboratoriumonderzoekingen in grote lijnen overeenkomen met de klinische bevindingen. Wat ons echter treft, en dit geldt in mindere mate ook voor de eerste groep, is, dat gezien het histologisch beeld en het gemak waarmee in een aantal dezer gevallen vanuit het pathologisch veranderde weefsel tuberkelbacillen konden worden gekweekt, moet worden aangenomen, dat het hier waarschijnlijk tuberculeus weefsel betreft, dat in potentie volkomen gelijkwaardig is aan dat van lupeuse haarden, die nog nimmer aan een calciferolbehandeling onderworpen zijn geweest. Dit wil dus zeggen, dat deze temidden van littekenweefsel gelegen lupoompjes ook bij de met calciferol behandelde lupuspatiënten een niet te onderschatten gevaar vormen als uitgangspunten voor recidieven. Bepaald teleurstellend waren de uitkomsten van het onderzoek bij de klinisch als genezen beschouwde patiënten. Hoewel de aan de hand van het laboratoriumonderzoek

¹⁾ Van nr. 1 werd niet geënt.

aantoonbare tuberculeuse afwijkingen procentsgewijze lager waren dan in de voorgaande gevallen, bleek het toch nog mogelijk bij 15 gevallen 6 keer tuberculeus weefsel aan te tonen (groep III nr. 1, 2, 3, 4, 10 en 12) en konden bij 4 gevallen tuberkelbacillen worden aangetoond (groep III nr. 1, 5, 9 en 14). Ook hier vulden het bacteriologisch en histologisch onderzoek elkaar weer aan in die zin, dat bij drie patiënten, waarbij wij aan de hand van het histologisch onderzoek geen tuberculeuse structuren hadden kunnen aantonen, toch nog tuberkelbacillen konden worden gekweekt (groep III nr. 5, 9 en 14). Het gecombineerde bacteriologisch en histologisch onderzoek van 15 klinisch genezen patiënten wees uit, dat slechts in 6 gevallen met enige mate van zekerheid een anatomische genezing mocht worden aangenomen (groep III nr. 6, 7, 8, 11, 13 en 15).

Resumerend menen wij dan ook te mogen vaststellen, dat hoewel de verdiensten van de calciferoltherapie der lupus vulgaris niet kunnen worden ontkend, de uitkomsten van deze behandelingsmethode, althans volgens onze bevindingen, overschat zijn en dat men slechts zelden de garantie zal hebben, dat met het calciferol een blijvende genezing van de lupus vulgaris is bereikt.

De eerste gevolgtrekkingen, waartoe dit onderzoek aanleiding geeft, is uit de aard der zaak deze, dat wanneer verdere verbetering van de calciferolbehandeling niet meer mag worden verwacht en het mogelijk is ook bij fraaie littekenvorming nog lupomen aan te tonen, teruggegrepen moet worden op de oude behandelingsmethoden, temeer daar ons is gebleken, dat deze resthaardjes, wat de bouw van het tuberculeus weefsel en de mogelijkheid om hieruit tuberkelbacillen te kweken betreft, zich niet onderscheiden van de tuberculeuse processen, die bij onbehandelde gevallen van lupus vulgaris worden gezien. Ten aanzien van de groep der klinisch genezen patiënten heeft het door ons bij deze gevallen verrichte histologisch en bacteriologisch onderzoek aan het licht gebracht, dat het absoluut noodzakelijk is deze patiënten onder contrôle te houden. De kans op het ontstaan van recidieven blijkt bij hen zeker niet denkbeeldig te zijn. Misschien verdient het aanbeveling de klinisch genezen lupuspatiënten nog geruime tijd met kleinere hoeveelheden calciferol door te behandelen. De ervaring ontbreekt echter om te weten of dit op de duur tot een definitieve genezing zal leiden. Ook zal men zich de vraag moeten stellen of een nog verder door-

gezette behandeling op de duur de patiënt geen kwaad kan berokkenen. Misschien zou het te overwegen zijn deze klinisch genezen patiënten in die jaargetijden, waarvan het bekend is, dat zij een slechte invloed op het lupeuse proces hebben (voor- en na-jaar), ter voorkoming van recidieven telkens een korte doch krachtige calciferolkuur te geven.

Tenslotte stelde het feit, dat wij bij een aantal lupuspatiënten op tuberkelbacillen hadden gekweekt ons in de gelegenheid de werking van het calciferol bij lupus zowel van humane al van bovine oorsprong na te gaan. Wij konden onze uitkomsten hierbij aanvullen met een aantal gegevens afkomstig van de onderzoeken van Folp m e r s, doordat een aantal zijner, op tuberkelbacillentypes gedifferentieerde lupusgevallen door ons met calciferol behandeld zijn.

Van de 100 door ons in dit onderzoek verwerkte lupuspatiënten zijn 32 gevallen gedifferentieerd (11 bovine en 21 humane). Kort samengevat bleken van de lupus bovinus 4 gevallen weinig of geen invloed van de calciferolbehandeling te ondervinden, terwijl 7 gevallen veel verbeterden of klinisch genazen. Voor de lupus humanus waren deze getallen resp. 7 en 14. Een verschil in gevoeligheid dezer twee lupusvormen ten opzichte van de calciferolbehandeling trad hierbij dus niet aan de dag. De kleine getallen laten echter geen definitieve conclusie toe.

HOOFDSTUK VI.

BEHANDELING VAN LUPUS VULGARIS MET VITAMINE D₃ EN ONBESTRAALD ERGOSTEROL.

In dit hoofdstuk zijn de ziektegeschiedenissen weergegeven van een aantal lupuspatiënten, waarvan 8 behandeld werden met vitamine D₃ en 15 met onbestraald ergosterol. Op één uitzondering na waren al deze patiënten voordien met calciferol behandeld zonder bevredigende resultaten d.w.z. bij de meeste patiënten was nog sprake van een actief lupeus proces en werd geen verbetering meer waargenomen van de calciferolbehandeling. Het zijn dus die gevallen, die blijf gaven van de grootste resistentie tegen de therapie. Het is daarom dan ook niet onmogelijk, dat onbehandelde gevallen, waarover wij echter niet beschikten, andere en misschien duidelijker resultaten zouden hebben gegeven.

De beweegredenen tot het nagaan van de therapeutische waarde van vitamine D₃ ten opzichte van lupus waren de volgende:

1. Het vitamine D₃ is in tegenstelling tot vitamine D₂ het natuurlijke vitamine en komt ook normaal in de menselijke huid voor.
2. Het kan tegenwoordig op vrij gemakkelijke wijze worden verkregen door partiële synthese, n.l. van cholesterol via 7-dehydrocholesterol tot vitamine D₃ (Keverling Buisman, Stevens en Van der Vliet).
3. Er zijn aanwijzingen uit het dierexperiment (pag. 21) dat het vitamine D₃ minder toxisch zou zijn dan het vitamine D₂. Wanneer dit ook voor het menselijk organisme zou gelden dan zou het hierdoor mogelijk zijn hoger te doseren, hetgeen het therapeutisch effect bij de resistente lupusgevallen allicht ten goede zou komen.

Het door ons gebruikte praeparaat is het door de N.V. Philips-van Houten in de handel gebrachte Neo-Dohyfral (vitamine D₃ in olieoplossing, ampullen à 500.000 E voor intramusculaire injectie).

Wat betreft de ergosterolbehandeling, de directe aanleiding hier toe was een recente publicatie van W. Raab (zie pag. 22), waarin deze berichtte, gunstige resultaten met onbestraald ergosterol gezien te hebben bij enkele patiënten met longtuberculose. Raab kwam tot deze behandeling, doordat hij reeds eerder bacteriostatische werking van sterolachtige structuren had waargenomen, vooral op de tuberkelbacil. Zowel bij proeven in vitro als bij tuberculeus besmette caviae kon de bacteriostasis worden aangetoond, zowel met vitamine D₂ als met onbestraald ergosterol. Het vitamine D₂ toonde echter typische giftigheid, terwijl de ergosterolinjecties in elke vorm symptomeloos bleven. Men kan dus van ergosterol veel grotere hoeveelheden geven en dit is vanuit een therapeutisch oogpunt allicht gewenst.

Wij gebruikten voor onze proeven aanvankelijk 100 % zuivere ergosterol (Philips-van Houten)¹⁾, dus zonder verontreinigende sterolen, die de interpretatie van de eindresultaten zouden kunnen bemoeilijken. Nadat wij ons een voorlopig oordeel omtrent de werking van het ergosterol bij de calciferolresistente gevallen hadden gevormd en de resultaten gedurende de maanden Maart en April hadden waargenomen, is wegens de moeilijkheden die zich voordoen bij de zuivering van het ergosterol en de hoge kosten hieraan verbonden, van de toepassing van het zuivere praeparaat verder afgezien en werd 95 % zuivere ergosterol gebruikt. De verontreiniging was ons inmiddels bekend geworden en bestond uitsluitend uit 22-dihydro-ergosterol. Het ergosterol werd gegeven in oliesuspensie als intramusculaire injectie (ampullen à 500 mgr.), omdat het, in tegenstelling met vitamine D, niet door de darm wordt geresorbeerd.²⁾

Het is duidelijk, dat dit onderzoek, waarbij uitsluitend is afgegaan op klinische observaties, nog slechts een voorlopig karakter draagt en dat een meer gefundeerd oordeel pas later kan worden gegeven aan de hand van het histologisch-bacteriologisch onderzoek.

¹⁾ Voor de verstrekking hiervan zijn wij de N.V. Philips-van Houten zeer erkentelijk.

²⁾ Wij betuigen apotheker Huizinga van het Acad. Ziekenhuis te Groningen onze hartelijke dank voor de bereiding van de suspensie, geschikt voor intramusculaire injectie.

A. Lupuspatiënten behandeld met vitamine D₃.

1. Vrouw van 48 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 25101.

Anamnese: Patiënte had als kind tuberculeuse halslymphomen met scrophulodermata. Hieruit ontwikkelde zich een lupushaard links aan de hals, die geleidelijk groter werd en zich thans uitstrekt langs de gehele onderkaakrand tot het oor toe. Het oorlelletje is vrij gebleven.

Verloop en behandeling: De vroegere therapie bestond voornamelijk uit etsbehandeling met lenigallol en Finsenbehandeling. In het begin van 1946 was het nog een zeer actief proces met talrijke noduli, waarin lupomen, verspreid in het littekenweefsel. De calciferolbehandeling bracht wel veel verbetering, doch was niet in staat het proces tot rust te brengen. Het laatste half jaar der behandeling viel geen verbetering meer waar te nemen. Vooral het randgebied bleef actief en is dit nog als op 8 Maart '48 met de vitamine D₃ behandeling begonnen wordt. De dosering bedraagt de eerste maand 500.000 E D₃ per week in één injectie, dus in eenheden overeenkomende met ongeveer 2½ tabl. calciferol per dag. Daarna worden afwisselend de ene week 2 injecties (1.000.000 E), de daarop volgende week 1 injectie (500.000 E) gegeven enz. Subjectieve en objectieve verbetering zijn na 1 maand duidelijk.

Op 1 Juli '48 zijn alle knobbeltjes aan de rand verdwenen of vervlakt, op enkele plaatsen zijn echter nog duidelijke lupomen aan te tonen. Het geheel maakt een rustige indruk.

Intolerantieverschijnselen zijn niet gezien. Bloedcalciumgehalte: 10,5 mgr. %.

Thoraxfoto: Beide sini ontplooiën niet ruim. Verder geen afwijkingen.

Totale hoeveelheid toegediende vitamine D₃ 12½ miljoen I. Eenh. in 18 weken.

Resultaat: Verbetering, doch geen genezing.

2. Vrouw van 57 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 53969.

Anamnese: (zie pag. 50).

Verloop en behandeling: Uitgebreid lupeus proces van het gehele gelaat, vooral van de neus, beide wangen en bovenlip. Calciferolbehandeling gaf geen duidelijke verbetering (zie pag. 50). Op 17 Maart '48 wordt begonnen met de vitamine D₃ therapie, 1.000.000 E per week. Na 2 maanden valt verbetering waar te nemen, de haarden zijn veel minder rood en zijn tevens duidelijk vlakker geworden. Bij diascopie echter nog talrijke lupomen. Op 6 Juli komt patiënte weer ter controle met vage maagklachten, evenals dat bij het gebruik der calciferoltabletten wel eens het geval was. Bloedcalciumgehalte 8,5 mgr. %. Therapie gestaakt.

Totale hoeveelheid vitamine D₃: 15 miljoen I. Eenh. in 15 weken.

Resultaat: Ontstekingsverschijnselen teruggedaan, lupomen echter nog aantoonbaar (Zie photo's pag. 97).

3. Vrouw van 38 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 18611.

Anamnese: Op 20-jarige leeftijd heeft patiënte longtuberculose met pleuritis gehad. 2 jaar later ontstond een lupushaardje op de linker zijde van de neus. *Verloop en behandeling:* In 1930 is het lupushaardje met de diathermische lis verwijderd. Later ontstond er een recidief. Het proces breidde zich uit naar de neusrug en naar de linker ooghoek. Van de calciferolbehandeling werd geen verbetering waargenomen. Patiënte was echter slechts 3 maanden behandeld en kreeg in die tijd 11 miljoen E vitamine D₂. Op 3 Maart '48 wordt met de vitamine D₃ injecties begonnen (1.000.000 E per week). De haard is ongeveer centgroot, iets verheven, met talrijke lupomen. Ook na 4 maanden is er geen duidelijke verandering waar te nemen, misschien is de kleur iets bleker geworden. Het gevoel van prikkeling en branderigheid ter plaatse is volgens patiënte verdwenen.

Thoraxfoto: Retraherend specifiek proces rechts. Hoogstand rechter diafragmahoek.

Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte: 10,8 mgr. %.

Totale hoeveelheid vitamine D₃: 16 miljoen I. Eenh. in 16 weken.

Resultaat: gering.

4. Vrouw van 59 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 32597.

Anamnese: De aandoening is al begonnen op 4-jarige leeftijd, aanvankelijk op de neus en wangen, later heeft het proces zich uitgebreid over het gehele gelaat. Ze is overigens nooit ziek geweest. In de familie komt geen tuberculose voor.

Verloop en behandeling: 25 jaar geleden is patiënte enige tijd behandeld met Finsen, daarna heeft ze tot 1946 praktisch geen therapie meer gehad, de aandoening is verwaarloosd en heeft enorme mutilaties teweeggebracht. De calciferolbehandeling gedurende de jaren '46 en '47 heeft wel enige verbetering gebracht, doch het proces is actief gebleven. Alleen in de neus-keelholte werden geen actieve verschijnselen van lupus meer gevonden. Het totale gelaat is aangetast, ook de submentale en retromandibulairstreek. De neus en het rechter oor zijn verdwenen, de mond is sterk gedeformeerd. De haarden zijn vlak met hier en daar enkele knobbeltjes. Bij diascopie zijn overal lupomen zichtbaar in het littekenweefsel. Er is geen ulceratie. Op 10 Maart '48 wordt begonnen met de vitamine D₃ injecties. Gedurende de eerste maand krijgt patiënte 1.000.000 E per week, daarna 1.500.000 E per week. Een geringe verbetering valt waar te nemen vanaf de derde week der behandeling, de huid wordt iets soepeler, de ontstekingsverschijnselen verdwijnen. Na 3 maanden is de vooruitgang duidelijk, het proces is rustiger geworden, de knobbeltjes zijn verdwenen, ook is het veel moeilijker geworden lupomen aan te tonen. Deze zijn verbleekt en ten dele verdwenen. Geen intolerantieverschijnselen. 29-VI-'48 bloedcalciumgehalte: 12,5 mgr. %. De therapie wordt voorlopig gestaakt.

Thoraxfoto: fors cor. Linkersinus niet ruim open.

Totale hoeveelheid vitamine D₃: 19 miljoen I. Eenh. in 14 weken.

Resultaat: Duidelijke verbetering.

5. Man van 43 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 34954.

Anamnese: Als kind van 7 jaar kreeg patiënt een klein plekje op de linker wang. Sinds 1940 heeft het zich enorm uitgebreid. Hij is bovendien maag-patiënt. In de familie komt geen tuberculose voor. Zijn vrouw is gezond.

Verloop en behandeling: Vroeger behandeld met Finsen, later met etsmiddelen. Langzaam progressief proces, met sterke uitbreiding gedurende de oorlogsjaren. Localisatie: wangen, kin, hals en sternaalstreek. De calciferol-behandeling van April '46 tot Maart '48 bracht wel een geringe verbetering, doch het bleef een actief proces met nog ulceraties aan kin en linker wang. Bovendien werden intolerantieverschijnselen waargenomen (zie pag. 32). De vitamine D₃ therapie wordt ingesteld op 6 Maart '48; aanvankelijk 1.000.000 E per week, later 1.500.000 E per week. De subjectieve klachten n.l. branderig gevoel en prikkeling verdwijnen na 3 weken. Na een maand is objectieve verbetering waarneembaar; de haarden worden vlak en de ulcera hebben zich gesloten. Na ruim drie maanden behandeling krijgt patiënt intoxicatieverschijnselen: misselijkheid, braken, anorexie en maagpijn, welke klachten echter ook aan een maagulcus toegeschreven kunnen worden. Het bloedcalcium-gehalte blijkt echter zeer hoog te zijn n.l. 17,9 mgr. %.

Verdere uitkomsten onderzoek Interne kliniek: Hoogste bloedureumgehalte: 3 gram per Liter. Rowntree 27 %; van Slijke 40 % van 54. Urine na concentratie: s.g. 1010. Er is dus een ernstige functiebe-schadiging van de nieren. Op de Röntgenfoto van de nieren is geen kalkafzetting gezien. De verhoogde bloedureum- en bloedcalciumwaarden zijn in de loop van enkele weken teruggegaan. In hoeverre de nierfunctie zich zal herstellen moet worden afgewacht. Totale hoeveelheid vitamine D₃: 19 miljoen I. Eenh. in 14 weken.

Resultaat: Duidelijke verbetering van het lupeuse proces.

6. Vrouw van 35 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 49810.

Anamnese: De aandoening is begonnen met een klein plekje op de rechter wang. Patiënte is overigens gezond. Voorzover bekend komt er geen tuberculose of lupus in de familie voor. Ook de man is gezond.

Verloop en behandeling: Langzaam progressief proces met veel littekenweefsel en latere uitbreiding tot handpalmgrootte.

Vroegere behandeling geschiedde met etsmiddelen. In 1946 werd begonnen met calciferoltherapie. Het proces kwam hierdoor tot rust, doch langs de onderrand der littekenhaard bleven enkele lupoomhaardjes bestaan. Totale dosis calciferol: 37,6 miljoen E. De vitamine D₃ therapie, die wordt ingesteld op 8 Maart '48 brengt deze lupoomhaardjes in 4 maanden tijd tot volledig verdwijnen. Dosering: 1.000.000 E per week.

Intolerantieverschijnselen worden tijdens deze behandeling niet waargenomen, wel bij de calciferolbehandeling. Het bloedcalciumgehalte op 29-VI-'48 bedraagt 10,2 mgr. %.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Totale hoeveelheid vitamine D₃: 15 miljoen I. Eenh. in 15 weken.

Resultaat: Clinische genezing.

7. Man van 55 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 22573.

Anamnese: Patiënt is al jaren lang lijdende aan lupus vulgaris van de linker wang en de linker halsstreek, gelocaliseerd op oude ingetrokken littekens (tuberculosis colliquativa). Hij is overigens goed gezond en is landbouwer van beroep. Een broer van patiënt heeft ook lupus. Verder is er van tuberculose in de familie niets bekend.

Verloop en behandeling: Patiënt is vroeger veel behandeld met Finsen, met goede resultaten, doch telkens recideerde het proces. In September 1946 werd met de calciferolbehandeling begonnen met aanvankelijk enig resultaat, doch na ± 6 maanden behandeling bleef de toestand stationnair met nog actieve lupushaarden vol met lupomen. Patiënt ondervond lichte intolerantieverschijnselen in de vorm van hoofdpijn. Het bloedcalciumgehalte was niet verhoogd. Totale dosis calciferol: 18,9 miljoen I. Eenh.

Sinds 13 Maart '48 behandeling met vitamine D₃ injecties (1.000.000 I.E. per week). Na één maand behandeling valt verbetering waar te nemen, de ontstekingsverschijnselen gaan terug. Na 3½ maand is het proces rustig. Er zijn nog wel enkele lupomen overgebleven in het littekenweefsel, doch deze zijn duidelijk bleker dan tevoren. Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte: 9,1 mgr. %.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Totale hoeveelheid vitamine D₃: 14 miljoen I. Eenh. in 14 weken.

Resultaat: Verbeterd.

8. Vrouw van 60 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 31566.

Anamnese: ± 18 jaar geleden kreeg patiënte een aandoening aan de rechter oorschelp, die zich uitbreidde en later lupus bleek te zijn. Patiënte is verder altijd gezond geweest. In de familie komt geen tuberculose voor.

Verloop en behandeling: Het proces was langzaam progressief. Het oorleltje was aan het destruerend proces ten offer gevallen, ook werd later de huid achter het oor aangetast. Vroegere behandeling bestond uit pyrogallol, levertraan, kalk en hoogtezon.

Patiënte is nooit behandeld geweest met calciferol. Als zij op 16 Maart '48 in consult komt en de behandeling met vitamine D₃ wordt ingezet, is de toestand als volgt: de rechter oorschelp is rood en gezwollen. Ook achter het oor is de huid geïnfiltrerd en rood. De huid is ter plaatse opvallend glad en glanzend. Op verschillende plaatsen kleine erosies bedekt met crustae. Op de plaats waar het oorleltje geweest is zijn enige lupoompjes te zien. Ook op andere plaatsen duidelijke lupomen, doch weinig in aantal in vergelijking met de uitgesproken ontstekingsverschijnselen.

Patiënte krijgt één injectie van 500.000 E vitamine D₃ per week. De subjectieve verschijnselen van jeuk en prikkeling verdwijnen prompt na een week. Na een maand zijn de ontstekingsverschijnselen verdwenen en is het proces rustig geworden. Na 3 maanden is het niet meer mogelijk lupomen aan te tonen. Hier en daar zijn nog slechts enkele verdachte plekje. Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte: 11,3 mgr. %.

Totale hoeveelheid vitamine D₃: 6 miljoen I. Eenh. in 12 weken.

Resultaat: Duidelijk verbeterd.

B. Lupuspatiënten behandeld met onbestraald ergosterol.

1. Man van 51 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 16876.

Anamnese: zie pag. 51.

Verloop en behandeling: zie pag. 51.

Nadat het laatste jaar der calciferolbehandeling geen vooruitgang gebracht had en de lupushaard van de rechter wang nog duidelijk actief was met talrijke lupoomhaardjes en ulcera wordt overgegaan op ergosterolinjecties van 500 mgr. eenmaal per week (eerste injectie op 18 Maart '48). Na 3 injecties zijn de ontstekingsverschijnselen duidelijk teruggedaan, na 5 injecties (22 April '48) zijn alle ulcera gesloten. Op 21 Mei '48 maakt de gehele haarde een rustige indruk met fraaie littekenvorming en een soepele huid. Lupomen zijn echter nog op verschillende plaatsen aanwezig, hoewel in geringer aantal en duidelijk verbleekt. Dit blijkt ook nog het geval te zijn op 9 Juli '48.

Intolerantieverschijnselen zijn niet waargenomen. Bloedcalciumgehalte (9 Juli '48): 10,1 mgr. %.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Totale hoeveelheid toegediende ergosterol tot 9 Juli '48: 8,5 gram (in 17 weken).

Resultaat: Duidelijke verbetering (zie photo's pag. 98).

2. Vrouw van 53 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 33860.

Anamnese: zie pag. 54.

Verloop en behandeling: zie pag. 54.

Nadat het lupeuse proces onder de kin en langs de linker onderkaakrand tot rust gekomen is, doch het proces aan het linker oorlelletje nog tekenen van activiteit vertoont ondanks voortgezette calciferolbehandeling, wordt op 9 Maart '48 begonnen met ergosterolinjecties van 500 mgr. eenmaal per week. Na 11 injecties (17 Juni '48) is de toestand nog dezelfde; het oorlelletje blijft rood ontstoken met talrijke lupoompjes. Ook in de rest van de haarde valt geen verandering waar te nemen, de enkele nog aanwezige lupoompjes zijn blijven bestaan. Op 9 Juli '48 is het aspect nog onveranderd, nadat gedurende 3 weken 2 maal per week 500 mgr. ergosterol ingespoten is.

Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte (9 Juli '48): 9,5 mgr. %.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Totale hoeveelheid ergosterol tot 9 Juli '48: 9½ gram (in 16 weken).

Resultaat: geen verbetering.

3. Man van 43 jaar. Ongehuwd. P.K. No. 808.

Anamnese: zie pag. 51.

Verloop en behandeling: zie pag. 51.

Ergosterolinjecties sinds 13 Maart '48, 1 injectie van 500 mgr. per week. Voordien waren over het gehele gelaat verspreid in het littekenweefsel lupoomnestjes aantoonbaar. Reeds na enkele injecties wordt de huid soepeler, de ontstekingsverschijnselen gaan terug. Op 13 Juli, na 16 injecties is de vooruitgang zeer duidelijk. Op slechts enkele plekken ligt nog een bleek

lupoompje. Het proces is onder fraaie littekenvorming tot rust gekomen.
Geen intolerantieverschijnselen.

Uitkomsten onderzoek Interne kliniek; Bloedcalciumgehalte: 9,35 mgr. %.
Bloedureum: 0,475 gr./L. Nierfunctie: Rowntree: 70 %. Van Slijke 61 % van 54. Urine: alb. —, red. — s.g. 1030. Levensfunctie: Taka-Ara negatief. Bloed-bilirubine normaal. Galactoseproef normaal.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Totale hoeveelheid toegediende ergosterol tot 3 Juli '48: 8 gram (in 16 weken).

Resultaat: Duidelijke verbetering.

4. Man van 33 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 51407.

Anamnese: Ongeveer 4 jaar geleden kreeg patiënt een klein plekje onder het rechter oor, dat vrij snel groter werd en thans ongeveer de grootte van een rijksdaalder bereikt heeft. Patiënt is nooit ziek geweest. In de familie komt geen tuberculose voor.

Verloop en behandeling: Behandeling met calciferol bracht geen verbetering. De lupushaard rechts retromandibulair was ook na een jaar nog verheven met hobbelig oppervlak, vooral aan de randen, die dicht bezaaid waren met lupomen. Patiënt vindt dat de haar tijdens de calciferolbehandeling nog iets groter is geworden. Totale dosis calciferol: 30,6 miljoen E.

Ergosterol injecties van 16 Maart '48 tot 3 Juli '48 500 mgr. per week. De onderrand der haar is iets vlakker geworden, de lupomen zijn minder duidelijk, licht geel van kleur. Met de behandeling wordt doorgegaan.

Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte: 10,3 mgr. %.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Totale hoeveelheid ergosterol tot 3 Juli '48: 7 gram (in 14 weken).

Resultaat: Geringe verbetering.

5. Vrouw van 49 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 9349.

Anamnese: zie pag. 50.

Verloop en behandeling: zie pag. 50. Status bij 't begin der ergosterol-behandeling: Littekenhaar linkerwang met talrijke lupoombevattende ontstekingsinfiltraatjes.

De ergosterolbehandeling (500 mgr. per week) op 16 Maart '48 ingesteld, brengt ook na een behandeling van 3 maanden nog geen verbetering. Het proces blijft stationnair met talrijke lupoomhaardjes, ook na toediening van 1 gram per week.

Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte: 8,8 mgr. %.

Totale hoeveelheid ergosterol: 9 gram in 15 weken.

Resultaat: geen verbetering.

6. Vrouw van 39 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 8900.

Anamnese: Op 5-jarige leeftijd halslymphklier tuberculose. In aansluiting daaraan is de lupus ontstaan, die zich geleidelijk aan heeft uitgebreid over de rechter helft van de hals en de rechter wang. Verder is patiënte gezond. In de familie komt voorzover bekend geen tuberculose voor.

Verloop en behandeling: Ondanks de vroegere etsbehandeling met lenigallol

heeft het proces zich steeds verder uitgebreid. Ook de calciferolbehandeling (in totaal 27 miljoen E) was niet in staat enige verbetering in de toestand te brengen. Vooral de rechter wang en het rechter oor zijn onrustig met ulceraties en crustae, wanneer met de ergosterolbehandeling (1 injectie per week) op 16 Maart '48 begonnen wordt. Reeds na 2 injecties lijkt het proces iets rustiger en sluiten de ulcera zich. Na 2 maanden is de verbetering duidelijk, de gehele haar is gesloten, er heeft zich fraai littekenweefsel gevormd en ook de randen van de haar op de wang, die voordien verheven waren, zijn vlakker geworden. Lupoomkleur is echter op verschillende plekken nog aanwezig. Verbetering vindt onder voortgezette behandeling nog steeds plaats, hoewel niet zo snel en opvallend als in het begin. Sinds 8 Juni '48 is de dosering verhoogd tot 1 gram per week.

Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte: 9,8 mgr. %.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Totale hoeveelheid ergosterol tot 2 Juli '48: 10 gram (in 16 weken).

Resultaat: Duidelijke verbetering (zie photo's pag. 99).

7. Vrouw van 53 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 17423.

Anamnese: zie pag. 47.

Verloop en behandeling: zie pag. 47. Status bij het begin der ergosterolbehandeling op 7 Mei '48: Gehele gelaat met uitzondering van de bovenoogleden en het grootste gedeelte van het voorhoofd bezet met verheven lupushaarden, vol met lupomen. Elephantiasis van de onderlip. Neuspunt en neusvleugels zijn gedeeltelijk verdwenen. Oedeem van de oogleden. Linker voet en linker onderbeen elephantiasisch verdikt en bezaaid met fungueuse en ulcerreuse lupoomhaarden.

De ergosterolbehandeling (500 mgr. 2 maal per week) heeft door omstandigheden onregelmatig plaats gevonden. Verbetering is van deze behandeling niet waargenomen. Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte: 9 mgr. %.

Totale dosis ergosterol: 6 gram in 10 weken.

Resultaat: Geen verbetering.

8. Meisje van 18 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 54690.

Anamnese: zie pag. 52.

Verloop en behandeling: zie pag. 52.

Nadat calciferol geen verbetering heeft gegeven, krijgt patiënte sinds 8 Maart '48 1 gram ergosterol per week (2 injecties). Een duidelijke verandering wordt hiervan niet gezien. Wel zijn enkele plekjes iets bleker geworden. De bovenrand van de haar aan de linker bovenarm is vlakker geworden.

Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte (3 Juli '48): 9,9 mgr. %. Thoraxfoto: Vanuit de linker hilus wat veel tekening naar boven. Geen haarden te zien.

Totale hoeveelheid ergosterol tot 3 Juli '48: 16 gram (in 16 weken).

De behandeling wordt voortgezet.

Resultaat: dubieus.

9. Vrouw van 53 jaar. P.K. Nr. 2152.

Anamnese: Sinds 27-jarige leeftijd lupus en zich langzaam ontwikkelende elephantiasis aan het linker been. Vader is overleden aan pleuritis.

Verloop en behandeling: Vroegere behandeling hoofdzakelijk met etsmiddelen en algemene therapie. Langzaam progressief proces. Patiënte is bijna 2 jaar lang met calciferol behandeld en kreeg in totaal 47,8 miljoen E. Aanvanke-lijk wel enige verbetering, doch het proces bleef actief en werd de laatste tijd weer onrustiger. Geen intolerantieverschijnselen. Status bij het begin der ergosterolbehandeling (13 Maart '48): Aan de rechter wang een bijna hand-palmgrote, grotendeels verlittekende lupushaard met verspreide lupomen-bevattende ontstekingshaardjes. Zo ook aan neuspunt en neusvleugels. Aan linker onderbeen en voet sterke elephantiasis, aan de mediale zijde der voet-zool een trophisch ulcus. Verspreid enkele lupomenbevattende ontstekings-haarden. Dosering: 500 mgr. ergosterol intramusculair per week. Na 4 maanden geen verandering. Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalcium-gehalte: 10,4 mgr. %.

Uitkomsten onderzoek Interne kliniek (eind Juli '48): Bloedcalciumgehalte 10,1 mgr. %. Nierfunctie: Van Slijke 65 % van 54. Urine: alb. —, red. —; concentratie na dorsten: s.g. 1027. Tensie: 140/82. Leverfunctie: Galactose-proef ongestoord. Takata-Ara negatief. Hijmanns v. d. Bergh normaal (in-direct 0,9 E). Cholesterinegehalte bloed: 2,8 ‰. Cholesterine esters bloed: 1,28 ‰. Geen urobilinurie.

Bloedbezinking: 20 mm. na 1 uur.

Thoraxdoorlichting: geen afwijkingen.

Totale hoeveelheid toegediende ergosterol tot eind Juli '48: 9 gram (in 18 weken).

Resultaat: Geen verbetering.

10. Vrouw van 42 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 28680.

Anamnese: zie pag. 49.

Verloop en behandeling: Zie pag. 49. Bij het begin der ergosterolbehandeling op 12 Maart '48 vertoont de lupushaard, die bijna de gehele linker wang inneemt nog duidelijk activiteit, vooral aan de randen. Naar het oor toe tal-rijke lupomen. Dosering: tot 4 Juni '48 500 mgr. ergosterol per week, daarna 1 gram per week.

Reeds na 5 injecties (2½ gram) is er objectief een duidelijke verbetering te constateren. Na 9 injecties, op 7 Mei is de rand veel vlakker en zijn de lupomen minder duidelijk. Eind Juli is het nog slechts mogelijk een enkel lupoompje aan te tonen, de rand is volkomen vlak.

Geen intolerantieverschijnselen.

Uitkomsten onderzoek Interne kliniek (eind Juli '48): Thoraxdoorlichting: gaaf beeld. Bloedcalciumgehalte 10 mgr. %.

Nierfunctie: Van Slijke 99 % van 54. Ronwtree 70 %. Urine: alb. —, red. —; s.g.: 1010, na concentratie s.g. 1029. Leverfunctie: Galactoseproef ongestoord. Benzoëzuurproef normaal verloop. Geen urobilinurie.

Bloedbeeld: Hb 63 %. Erythrocyten 3,68 miljoen. Leucocyten: 5100. Diff.:

eos 0, staafk. 2, segmentk. 75, lymph. 21, monoc. 1.
Bloedbezinking na 1 en 2 uur resp.: 31 en 61 mm.
Totale dosis ergosterol tot eind Juli '48: 12 gram (in 18 weken).
Resultaat: Veel verbetering.

11. Man van 37 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 46851.

Anamnese: zie pag. 48.

Verloop en behandeling: zie pag. 48. Bij het begin der ergosterolbehandeling (13 Maart '48) heeft de lupushaard aan de halsstreek links een grootte van 7 bij 4 cm, met lupomen bevattende infiltraten vooral aan de randen. Dosering: 500 mgr. ergosterol per week. Na 4 injecties op 10 April '48 is de haar vlakker geworden en zijn de ontstekingsverschijnselen verdwenen. Op 19 Juni '48 na 15 injecties is de haar geheel tot rust gekomen. Daarna is de dosering opgevoerd tot 1 gram per week (2 maal per week 1 injectie). Op 24 Juli '48 zijn langs de onderrand nog slechts op 2 plekjes enkele onduidelijke lupoompjes aantoonbaar.

Uitkomsten onderzoek Interne kliniek (eind Juli '48):

Thoraxfoto: Beide sini ontplooiën niet ruim. Rechter hilus straalt wat naar beneden uit. Bloedcalciumgehalte: 8,2 mgr. %. Nierfunctie: Van Slijke 77 % van 54. Rowntree 64 %. Urine: alb. —, red. —; concentratie na dorsten: s.g. 1021.

Leverfunctie: Galactoseproef ongestoord. Takata-Ara: geen afwijkingen. Benzozuurproef: normaal verloop. Hijmanns v. d. Bergh: direct negatief, quant. $1\frac{1}{2}$ E. Cholesterinegehalte bloed: 2,4 ‰. Cholesterine esters bloed: 1,9 ‰. Weltmannreactie: geen afwijkingen. Bloedbeeld geen afwijkingen. Bloedbezinking na 1 en 2 uur resp.: 1 en 3 mm.

Resultaat: Veel verbetering.

12. Vrouw van 22 jaar. Ongehuwd. P.K. Nr. 49217.

Anamnese: zie pag. 49.

Verloop en behandeling: zie pag. 49. Bij het begin der ergosterolbehandeling (13 Maart '48) bevindt zich aan de hals rechts onder het oorleltje nog een hyperaemische, actieve, nodulaire lupushaard van 2 bij 3 cm. Dosering: 500 mgr. ergosterol per week. Na 4 maanden behandeling weinig verandering. De kleur is iets bleker geworden. Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte 9,8 mgr. %.

Thoraxfoto: Een tipvormige adhaesie van het rechter diaphragma en wat forse rechter hilus.

Totale dosis ergosterol tot eind Juli '48: 9 gram (in 18 weken).

Resultaat: Geen verbetering.

13. Man van 51 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 2561.

Anamnese: Lupus begonnen in de jeugd met een haar voor het rechter oor. Verder gezond. In de familie is geen tuberculose.

Verloop en behandeling: In 1926 was de aandoening handpalmgroot en was ook het gehele rechter oor in het proces betrokken. Werde in die tijd behandeld met Röntgen. Later met etsmiddelen en Finsen. Het proces was

progressief. In 1946 was voor de calciferolbehandeling het totale gelaat aangetast met uitzondering van de linker helft van het voorhoofd. Op 7 Mei '46 werd de calciferoltherapie ingesteld. Dosering lange tijd op 150.000 E per dag. Geen subjectieve klachten. Hoogste bloedcalciumwaarde: 11,8 mgr. %. Totale hoeveelheid toegediende calciferol 74,7 miljoen E over 2 jaar. Weinig of geen verbetering. Status bij het begin der ergosterolbehandeling op 9 Maart '48: localisatie als in 1946. Licht verheven haarden met veel squamae en crustae en enkele ulcera aan de rechter wang. Het rechter oog kan niet geopend worden, oedemateuse oogleden. Ergosterolinjecties sinds 9 Maart '48, 500 mgr. per week. Na 6 weken zijn de lupushaarden iets vlakker en bleker van kleur geworden. Op 24 Mei '48 na 11 injecties zijn de ulcera gesloten. Sinds 7 Juni '48 2 maal 500 mgr. ergosterol per week. Verdere vooruitgang is er niet. Geen intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte: 10 mgr. %. Thoraxfoto: geen afwijkingen.

Totale dosis ergosterol tot eind Juli '48: 12,5 gram (in 19 weken).

Resultaat: Aanvankelijk verbetering, later geen verdere vooruitgang.

14. Man van 40 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 26744.

Anamnese: Lupus is begonnen op $\pm$ 12-jarige leeftijd in aansluiting aan halslymphklier tuberculose en scrophuloderma. Geen tuberculose in de familie. *Verloop en behandeling:* Zeer progressief proces. Uitbreiding rond de gehele hals en later naar het gelaat en over de thorax. Tevens op rechter voet, onder de voetzool en aan de kleine teen. Vroeger verwaarloosd. In 1946 behandeld met lenigallol. Calciferolbehandeling van Mei 1946 tot April 1948 bracht geen verandering in de toestand, misschien in het begin een geringe verbetering, doch de laatste tijd weer uitbreiding. Totale hoeveelheid calciferol 46,5 miljoen E. Hoogste bloedcalciumwaarde 14,1 mgr. %, zonder subjectieve bezwaren.

Status bij het begin der ergosterolbehandeling (31 Maart '48): Hals rechts een groot, diep defect (scrophuloderma), rechter oorschelp verdwenen. Linker halsstreek van de clavicula naar boven tot aan het oorleltje één groot, oppervlakkig defect met talrijke kleine ulcera op de linker wang. Rechter oog met oogleden gedestruëerd. Ook de behaarde hoofdhuid rechts is in het proces betrokken. Hier zijn de haren verdwenen. De rest van het gelaat gedeeltelijk verlittekend, gedeeltelijk met actieve lupoomhaarden. Op de thorax grote, vlakke, gesloten lupushaarden met weinig activiteit. Ook de lupushaarden aan de rechter voet vertonen weinig onrust.

Serologische reacties negatief.

Dosering ergosterol de eerste 4 weken 500 mgr. per week, daarna 2 maal 500 mgr. per week. Na 9 injecties beginnen de defecten zich te sluiten. Twee week later zijn alle defecten praktisch dicht, ook de diepe defecten rechts aan de hals hebben zich opgevuld en zijn volledig geëpitheliseerd. Twee week later (16 Juni '48) onder voortgezette behandeling klaagt patiënt over pijnlijke klieren in de oksels en supraclaviculair. De lymphklieren zijn sterk gezwollen, de bovenliggende huid is oedemateus en rood. Temperatuur 38,6°. Patiënt voelt zich ziek. Ergosteroltherapie gestaakt. 23 Juni '48 zijn de

lymphomen geperforeerd, ook het scrophuloderma is weer opengegaan. 7 Juli '48 toestand onveranderd. Temp. 38—38,8°. Patiënt wordt opgenomen voor observatie.

Uitkomsten onderzoek Interne kliniek: Thoraxfoto: Uitgebreid dubbelzijdig gedissemineerd longproces.

Bloedcalciumgehalte: 11,3 mgr. %. Bloedphosphorgehalte: 6,1 mgr. %. Nierfunctie: Van Slijke 77 % van 54. Urine: alb. —, red. —; concentratie na dorsten s.g. 1020.

Leverfunctie: Galactoseproef: niet afwijkend. Takata-Ara negatief. Hijmanns v. d. Bergh: indirect 0,4 E. Cholesterinegehalte bloed: 1,25 %₁₀₀. Cholesterine esters bloed 0,5 %₁₀₀.

Totale hoeveelheid toegediende ergosterol: 8,5 gram in 11 weken.

Resultaat: Fraaie verbetering van de lupus en het scrophuloderma, later teniet gedaan door exacerbatie der lymphklier tuberculose.

15. Man van 37 jaar. Gehuwd. P.K. Nr. 56756.

Anamnese: Sinds ± 5 jaar tuberculosis cutis verrucosa aan de linker duim. Patiënt is slager van beroep. Is goed gezond. In de familie geen tuberculose.

Verloop en behandeling: Patiënt is voor de aandoening, die hem weinig lasten bezorgde, vroeger niet behandeld. In Mei '48 werd met een calciferol-behandeling begonnen en patiënt kreeg gedurende 2 maanden in totaal 8 miljoen E (5 tabl. per dag). De behandeling werd gestaakt wegens intolerantieverschijnselen. Bloedcalciumgehalte: niet bepaald. Weinig verbeterd. De status is bij het begin der ergosterolbehandeling als volgt (7 Juli '48): Duim linker hand op eerste lid en aan de basis walnootgrote verrucose woekeringen op een licht rood-livide verkleurde huid.

Reactie van Pirquet: humaan ++, bovine ++.

Bloedbezinking der erythrocyten na 1 uur: 6 mm.

Na 2 injecties ergosterol (1 maal per week 500 mgr.) blijft patiënt door omstandigheden weg. Drie weken later valt echter een opmerkelijke verbetering waar te nemen. De huid heeft een normale kleur aangenomen, de woekeringen zijn veel vlakker geworden en ten dele zelfs verdwenen.

Resultaat: Duidelijke verbetering (zie photo's pag. 100).

Conclusies:

Onze eerste bespreking geldt de werkzaamheid van het vitamine D_3 bij de behandeling van de lupus vulgaris. Wij menen, gezien onze resultaten, gerechtigd te zijn vast te stellen, dat deze niet voor de werkzaamheid van het vitamine D_2 onderdoet. Het gelukte ons met een dosering, die gemiddeld lager lag dan die welke voor het calciferol gebruikt wordt, bij een geval, dat op D_2 niet verder reageerde, nog verbetering te bereiken (geval 1). In enkele gevallen (2, 6 en 7) waarbij de dosering met D_3 ongeveer gelijk was aan de calciferoldosering, was het mogelijk nog verdere verbetering te ver-

krijgen, toen dit met het D_2 niet meer mogelijk bleek. Hierbij moet in aanmerking genomen worden, dat het middel parenteraal werd toegediend, zodat onvoldoende resorptie, die bij de oraal gegeven calciferoltabletten voor zou kunnen komen, werd uitgeschakeld ¹⁾. Een geval van lupus vulgaris, waarbij nog geen calciferoltherapie was toegepast, verbeterde eveneens fraai met D_3 (geval 8). Het verloop der genezing was gelijk aan dat wat bij calciferol gezien wordt. In een artikel, dat in onze handen kwam toen wij reeds enige tijd met dit onderzoek bezig waren, komt *D o w l i n g* met betrekking tot de werkzaamheid van het D_3 bij de lupusbehandeling tot dezelfde conclusie als wij zelf. Hij meent, dat het D_3 toxischer is dan het D_2 . Bij onze gevallen werden tot nu toe echter slechts intoxicatieverschijnselen gezien bij een dosering, die aanmerkelijk hoger lag dan men bij calciferol gewoon is te geven (geval 5). Wel lijkt het waarschijnlijk, dat de geringere toxiciteit, die in het dierexperiment aan de dag treedt, zonder meer niet voor het menselijk organisme kan worden aangenomen.

Gaan we de uitkomsten na bij de 15 patiënten, die met *ergosterol* behandeld zijn, dan kunnen deze als volgt worden samengevat: duidelijke verbetering in 7 gevallen; geringe verbetering in 2 gevallen; dubieuze verbetering in 1 geval; geen verbetering in 5 gevallen. Wat de resultaten met het ergosterol bereikt betreft, dient er op te worden gewezen, dat alle besproken gevallen tot aan het ogenblik dat met de ergosterolbehandeling werd begonnen, reeds met grote hoeveelheden calciferol waren behandeld. De interpretatie van het gunstig effect bij een deel dezer patiënten verkregen, wordt hierdoor nog verder bemoeilijkt. Een directe werking van het ergosterol op de tuberkelbacil komt ons niet waarschijnlijk voor. In tegenstelling met *R a a b* gelukte het ons tot nu toe niet een bacteriostatische c.q. bactericide werking van het ergosterol op de tuberkelbacil in vitro (voedingsbodem van Dubos) aan te tonen. Wel merkten wij enige bijwerkingen van het ergosterol bij de behandeling van tuberculeuse huidprocessen op, waarop wij nader in willen gaan. Het betreft hier het opflikkeren van tuberculeuse haarden, die tijdens een ergosterolbehandeling bij twee gevallen van *scrophuloderma*

¹⁾ Bij enkele calciferolresistente lupusgevallen hebben wij aan deze foutmogelijkheid trachten te ontkomen door het calciferol parenteraal toe te dienen. Verbetering werd hiervan echter evenmin gezien.

werden gezien. Zo zagen wij bij het 14de geval een fraaie verbetering van de lupus en de scrophulodermata, die echter weer teniet werd gedaan door een exacerbatie der lymphklier tuberculose. In tegenstelling met de andere gevallen werd hier ook een actief longproces gevonden, dat voordien (1940) niet aanwezig was. Een tweede geval betreft een 79-jarige man met scrophulodermata aan de hals en boven de rechter clavikel. Deze patiënt klaagde na de eerste ergosterolinjectie van 500 mgr. over pijn op de plaats van de aandoening. Na een 2e injectie steeg de lichaamstemperatuur tot 39,8°. Er ontstond een heftige ontstekingsreactie met roodheid en zwelling van de scrophulodermahaard. Ook trad tegelijkertijd een pijnlijke zwelling van de rechter okselklieren op. De reacties op humane en bovine tuberculine waren 6 dagen vóór de eerste ergosterolinjectie matig positief, doch stegen nadien aanzienlijk in intensiteit. Later stootte de necrotisch geworden scrophulodermahaard zich in toto af en kwam het proces geheel weer tot rust.

Ook bij de calciferolbehandeling van lupus is een tijdelijke verergering van lupeuse processen gezien (Macrae e.a.). Dowling meent zelfs hierbij van een reactie in de zin van de reactie van Herxheimer te kunnen spreken. Voorlopig lijkt ons dit wel wat voorbarig. Zeker moet ook aan een directe werking van het calciferol op het tuberculeuse granulatieweefsel zelf gedacht worden. Of deze nu en dan optredende plaatselijke reacties verband houden met de therapeutische werking van het calciferol of wel een bijeffect zijn, valt gezien de onbekendheid van het werkingsmechanisme nog moeilijk te beoordelen. Dit geldt in nog sterkere mate voor het ergosterol. Wel menen wij, dat met betrekking tot de werking van het ergosterol juist bij onze patiënten ook aan deze haardreacties enige aandacht moet worden geschonken. Men zou zich voor kunnen stellen, dat ziektehaarden op deze wijze beter voor therapie toegankelijk worden (betere bloedvoorziening, weefselpermeabiliteitsveranderingen etc.?) en in dit verband zal bij onze patiënten ook met de voorafgegane calciferoltoediening rekening moeten worden gehouden. Waarschijnlijk lijkt ons dit echter niet. Wel komt hierdoor de noodzaak naar voren ook niet met calciferol behandelde lupuspatiënten aan een behandeling met ergosterol te onderwerpen. Wij zelf beschikken tot nu nog slechts over één geval (tuberculosis cutis verrucosa) van huidtuberculose, dat op het ogenblik waarop met de ergosterolbehandeling werd begonnen, nog niet met calciferol be-

handeld was. Het betreft een 57-jarige man met een uitgebreide tuberculosis cutis verrucosa van de linker hand en pols, welke aan-doening reeds op 13-jarige leeftijd ontstaan was. Met de ergosterol-therapie werd op 19 Mei '48 begonnen. Na 4 weken (1 maal per week 500 mgr.) leek het proces rustiger en vlakker. Daarna is de dosis verhoogd tot 2 maal per week 500 mgr. Na 14 injecties (eind Juli '48) waren de verruceuse woekeringen ten dele teruggedaan, waarbij ter plaatse nog slechts een geringe, weinig geïnfiltreerde roodheid was achtergebleven. Er kon dus zeker van een duidelijke verbetering worden gesproken. Eén geval is echter niet voldoende. Eerst wanneer de gunstige werking van het ergosterol bij verschillende onbehandelde gevallen van lupus vulgaris of eventueel andere vormen van huidtuberculose kan worden bevestigd, zullen de indicatie en de dosering met een voldoende mate van zekerheid kunnen worden vastgelegd. Wat het eerste betreft hebben wij de indruk gekregen, dat met name bij de tuberculeuse lymphadenitis door ergosteroltoediening gemakkelijk haardreacties kunnen optreden. Of dit door een lagere dosering zal kunnen worden voorkomen, is op het ogenblik nog niet te zeggen.

Uiteindelijk hebben de hier meegedeelde resultaten dus vrijwel uitsluitend betrekking op het ergosteroleffect bij calciferolresistente lupus, hoewel de succesvolle behandeling van een niet voorbehandeld geval van tuberculosis cutis verrucosa hoop geeft op een verdere uitbreiding dezer therapie.

Wat de vraag betreft of de grote hoeveelheden ergosterol, die aan onze patiënten worden toegediend ook een schadelijke werking zouden kunnen hebben op het organisme, hiervan is ons tot nu toe niets gebleken. Met het oog hierop zijn enige patiënten, die geruime tijd met ergosterol waren behandeld, uitvoerig op de interne kliniek (Prof. van Buchem) onderzocht. Daar o.i. met de mogelijkheid rekening moest worden gehouden, dat de vetstofwisseling door het ergosterol zou kunnen worden beïnvloed, leek het ons gewenst de functie van lever en nieren aan een controle te onderwerpen. Stoornissen van de kant van deze organen werden hierbij echter niet gevonden. Ook het verder onderzoek leverde voorzover verricht geen afwijkingen op. Subjectieve klachten van de kant der patiënten zijn ons nooit ter ore gekomen. Wel zal het onzes inziens aanbeveling verdienen aan de mogelijkheid van eventuele intolerantieverschijnselen aandacht te blijven schenken.

HOOFDSTUK VII.

SAMENVATTING.

Na een overzicht gegeven te hebben van de vroeger meest gebruikelijke behandelingsmethoden van de lupus vulgaris, wordt de calciferolbehandeling besproken en melding gemaakt van een aantal publicaties, waarin de door verschillende clinici bereikte resultaten zijn weergegeven.

Hoofdstuk III geeft een samenvatting van de tegenwoordige kennis omtrent het vitamine D en de hiermede verwante sterolen.

Het eigen onderzoek omvat 100 lupuspatiënten, die gemiddeld bijna twee jaar onafgebroken met calciferol in tabletvorm behandeld waren volgens het door Dowling aangegeven schema. Een intensieve behandeling was voldoende lange tijd voortgezet om te mogen veronderstellen, dat de eindtoestand bereikt was en geen verdere verbetering van deze therapie kon worden verwacht. Practisch alle patiënten waren sinds vele maanden stationnair en althans klinisch kon geen verdere verbetering ondanks voortgezette therapie meer worden waargenomen. Eén van de doelstellingen van het proef-schrift was een inzicht te krijgen in de staat en de vooruitzichten van de aldus behandelde patiënten.

In hoofdstuk IV worden de klinische resultaten van de behandeling als volgt samengevat: bij 9 patiënten werd het lupeuse proces door het calciferol niet beïnvloed; 24 verbeterden wel, doch de lupus-haarden bleven actief; 35 waren zeer veel verbeterd, de haarden verlittekend met hier en daar echter nog een enkel lupoompje, terwijl 32 als klinisch genezen konden worden beschouwd. Dit aantal klinische genezingen ligt procentsgewijs beneden het gemiddelde der in de literatuur opgegeven getallen.

In 25 gevallen werden toxische verschijnselen waargenomen, welke niet van ernstige aard waren en spoedig na het staken der therapie verdwenen. Alle op deze wijze behandelde gevallen waren

gedurende die tijd geregeld röntgenologisch gecontroleerd. Activering van tuberculeuse processen elders in het lichaam, met name in de longen kon in geen dezer gevallen worden geconstateerd.

In hoofdstuk V zijn de uitkomsten vermeld van het histologisch en bacteriologisch onderzoek bij een aantal der in het vorig hoofdstuk besproken lupuspatiënten. De bedoeling van dit onderzoek was een poging om tot een nadere waardering der bovenvermelde uitkomsten te komen, daar de beoordeling van het genezingsproces bij lupus vulgaris uitsluitend op klinische gronden ontoereikend moet worden geacht. Bij elke patiënt werden steeds twee proefexcisies verricht. Elk door proefexcisie verkregen weefselstukje werd gehalveerd en deels voor het histologisch, deels voor het bacteriologisch onderzoek gebruikt. Bij de gevallen, die ondanks de langdurige calciferolbehandeling nog actieve lupushaarden vertoonden, waren de resultaten van het histologisch-bacteriologisch onderzoek in overeenstemming met de klinische bevindingen, in die zin dat histologisch in alle gevallen typisch tuberculeus granulatieweefsel kon worden aangetoond, terwijl de cultuur (voedingsbodem van Löwenstein) in 6 van de 10 gevallen positief uitviel. Bij een tweede groep patiënten, namelijk bij een aantal gevallen die zeer goed op de calciferoltherapie gereageerd hadden en waarbij met moeite nog een enkel lupoompje in het littekenweefsel kon worden aangetoond, werd in 5 van de 9 gevallen bij het histologisch onderzoek tuberculeus weefsel in de coupes gezien. Ook konden in 5 gevallen tuberkelbacillen worden gekweekt. Deze bevindingen maken het waarschijnlijk, dat het hier tuberculeus weefsel betreft, dat in potentie volkomen gelijkwaardig is aan dat van lupeuse processen, die niet aan de calciferolbehandeling onderworpen geweest zijn. Ook deze te midden van littekenweefsel gelegen lupoompjes vormen dus bij met calciferol behandelde lupuspatiënten een niet te onderschatten gevaar voor het ontstaan van recidieven. Bij de klinisch als genezen beschouwde patiënten waren de positieve uitkomsten van het histologisch-bacteriologisch onderzoek lager dan bij de vorige groepen, doch het bleek ook hier nog mogelijk bij 15 van op deze wijze onderzochte patiënten in 6 gevallen tuberculeus weefsel aan te tonen, terwijl bij 4 gevallen de kweek op tuberkelbacillen positief was. Het gecombineerde histologisch en bacteriologisch onderzoek van deze 15 klinisch genezen patiënten wees dan ook uit dat slechts in 6 gevallen met enige mate van zekerheid een anatomische genezing mocht worden aangenomen.

In de overige 9 gevallen, die dus klinisch de indruk maakten van genezen te zijn, kon deels door het histologisch, deels door het bacteriologisch onderzoek een nog actief lupeus proces worden aangetoond. Zoals kon worden verwacht bracht in een deel der gevallen het histologisch onderzoek geen pathologische afwijkingen aan het licht, hoewel de kweek op tuberkelbacillen positief uitviel, terwijl ook het omgekeerde het geval was.

Hoewel het kleine aantal op deze wijze onderzochte patiënten geen vergaande conclusie toelaat, werd de indruk verkregen dat zowel de humane als de bovine vorm van lupus vulgaris in gelijke mate door de calciferolbehandeling kan worden beïnvloed.

Als resultaat van het hierboven vermelde onderzoek komt schrijver tot de slotsom, dat, hoewel de verdiensten van de calciferolbehandeling van de lupus vulgaris niet kunnen worden ontkend, de uitkomsten van deze behandeling tot nu toe in het algemeen zijn overschat. Met name legt hij de nadruk op de noodzakelijkheid van een geregelde controle van de zogenaamd klinisch genezen patiënten. Ondermeer wordt de wenselijkheid overwogen bij deze gevallen ter voorkoming van recidieven met name in de voor lupuspatiënten ongunstige jaargetijden een korte doch krachtige calciferolkuur te geven.

Hoofdstuk VI geeft de ziektegeschiedenissen weer van een aantal calciferolresistente lupuspatiënten. Hiervan werden 7 behandeld met vitamine D₃ en 15 met onbestraald ergosterol. Met de vitamine D₃ behandeling kon in alle gevallen, met uitzondering van één, nog verdere verbetering worden bereikt. De dosering van het vitamine D₃ was hierbij ongeveer gelijk aan die van het calciferol. Hierbij zal waarschijnlijk in aanmerking moeten worden genomen, dat door de parenterale toediening eventuele resorptiestoornissen konden worden vermeden. Van 2 gevallen die een hogere dosering kregen, vertoonde één intolerantieverschijnselen (dosering 1½ miljoen E per week; bloedcalciumgehalte 17,9 mgr. %). Schrijver beschikte slechts over één geval dat tevoren niet met calciferol was behandeld. Ook dit verbeterde fraai onder de vitamine D₃ therapie (½ miljoen E per week).

De ergosterolbehandeling bestond uit intramusculaire injecties van 500 mgr. onbestraald ergosterol in olie (1 à 2 injecties per week). De uitkomsten bij de 15 hiermee behandelde patiënten kunnen als volgt worden samengevat: duidelijk verbeterd 7 gevallen;

weinig verbeterd 2 gevallen: dubieuze verbetering in één geval: geen verbetering in 4 gevallen, terwijl in één geval het proces ongunstig werd beïnvloed. Al deze patiënten waren voordien met calciferol behandeld zonder bevredigend succes. In één totdien onbehandeld geval van tuberculosis cutis verrucosa, dat buiten beschouwing is gelaten, kon eveneens een gunstig effect van de ergosteroltherapie worden gezien. Schrijver is echter van mening dat het noodzakelijk zal zijn voor het verkrijgen van een inzicht in het ergosteroleffect bij de behandeling van lupus vulgaris, dat deze therapie aan meerdere niet met calciferol behandelde lupuspatiënten zal worden getoetst. Eerst dan zal het mogelijk zijn een indruk te krijgen van de toepassingsmogelijkheden van dit middel bij de behandeling van de lupus en zullen indicaties en contra-indicaties nader kunnen worden vastgelegd.

SUMMARY.

After having given a survey of the previously used methods for the treatment of lupus vulgaris, the calciferoltherapy is discussed and mention is made of a number of publications, in which the results as seen by the different clinicians, are rendered.

Chapter III gives a summary of the present knowledge of vitamine D and related sterols.

This thesis in the first instance deals with the condition of 100 lupus patients after almost two years of calciferoltreatment. Calciferol was given in tabletform and the therapeutic scheme as directed by Dowling was followed. An intensive treatment was continued long enough to permit the assumption that the final condition was reached and that no further amelioration of this therapy could be expected. Practically all patients were stationary for many months and at any rate clinically no further improvement could be detected under prolonged treatment. In *chapter IV* the clinical results of the calciferoltherapy are summarized as follows: 9 cases of lupus were refractory to treatment; 24 cases improved, but considerable remnants of lupus tissue persisted; 35 cases improved greatly, in the scar tissue however some residual lupomas could still be detected, whereas 32 cases could be considered as clinically cured. This number of clinical cures is below the average of the percentages mentioned in the different publications by other authors. In 25 cases toxic symptoms were encountered, all of which were of a moderate character and subsided on cessation of treatment. Furthermore all cases under calciferoltreatment were regularly checked by X-ray control on possible tuberculeus processes elsewhere in the body, notably in the lungs. In none of these cases could a flaring-up of quiescent tuberculous conditions be detected.

In *chapter V* the results of the histological and bacteriological examination of a number of patients discussed in the previous chapter are recorded. The intention of this investigation was to make an attempt to acquire a more precise valuation of the above mentioned clinical issue, because judging the degree of cure on clinical grounds alone must be considered as inadequate.

In each case two biopsies were always performed; every specimen was divided in two halves and partly used for histological, partly for bacteriological examination. In the cases with still large remnants

of lupus tissue in spite of long-lasting calciferoltreatment these findings were in accordance with the clinical results, in so far that histologically in every case typical tuberculous tissue could be seen, whereas the culture (medium of Löwenstein) in 6 of the 10 cases turned out to be positive.

In a second group of patients, consisting of cases more favourably influenced by the calciferoltherapy and with only a few insignificant lupomas left, in 5 of the 9 cases tuberculous lesions could be found in the slices. In 5 cases too tubercle bacilli could be cultivated. These findings make it probable, that it here concerns lupus tissue in capacity completely equivalent to that of lupuspatches which have never been submitted to calciferoltreatment. Consequently these trivial lupomas lying in the scar tissue represent a danger as starting-points for relapses even in patients treated with calciferol, and should therefore not be underrated.

In the cases considered as clinically cured the positive findings of the histological and bacteriological investigations were lower than those in the previous groups, but even here it appeared to be possible to find microscopically tuberculous lesions in 6 of the 15 investigated cases, whilst in 4 cases tubercle bacilli colonies could be demonstrated on media inoculated with tissue material. The combined histological and bacteriological investigations of these 15 clinically considered as cured patients consequently showed that only in 6 cases an anatomical cure with more or less certainty could be assumed. In the other 9 cases an active tuberculous process could be demonstrated partly by histological, partly by bacteriological examination. As could be expected in some cases the microscopic examination brought no pathologic structures to light, though the culture on tubercle bacilli was positive, whereas the reverse also occurred.

Although the small number of patients examined in this way does not admit any definite consequence, the impression was obtained that both the lupus vulgaris due to infection with the human type of tubercle bacillus and the lupus due to the bovine type could be equally influenced by the calciferoltherapy.

As a result of the investigations mentioned before, the writer comes to the conclusion that, although the merits of the calciferoltherapy cannot be denied, the effect of this treatment up till now has generally been overrated.

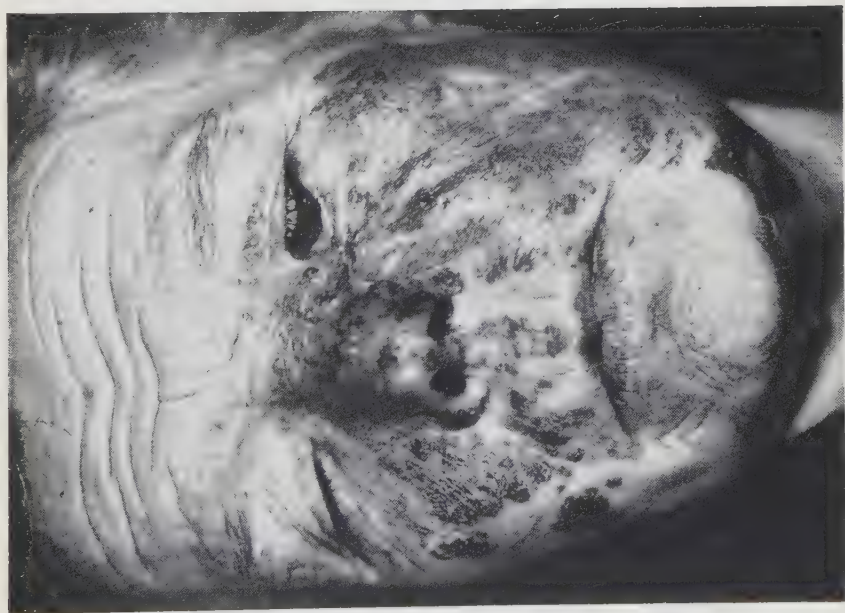
Notably he emphasizes the necessity of a regular follow-up of

the so-called clinically cured patients. Among other things the desirability is considered to submit these cases to a short but powerful calciferol-course especially in the unfavourable season for lupus patients.

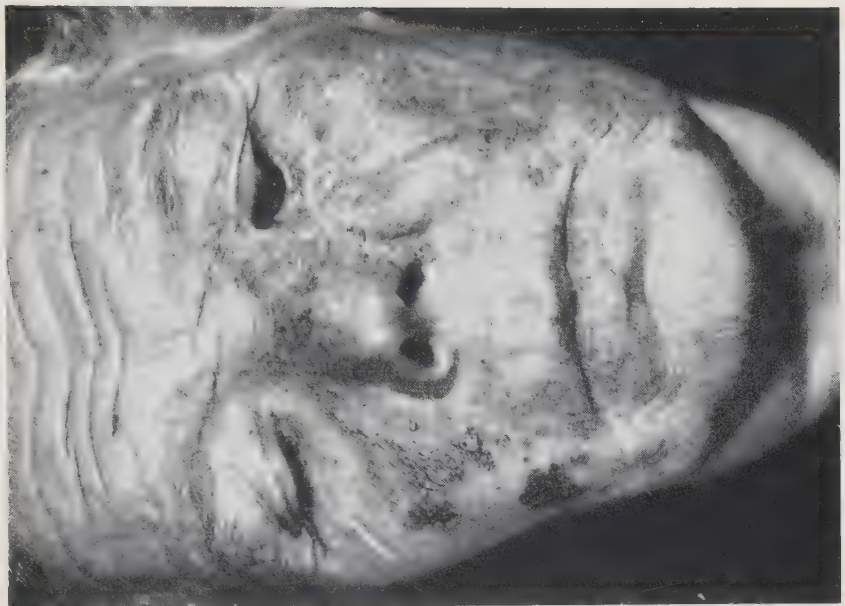
Chapter VI renders the case-histories of a number of lupus patients resistant to calciferol treatment. Of these patients 7 were treated with vitamine D₃ and 15 were treated with non-irradiated ergosterol. With the vitamine D₃ therapy further improvement could be achieved in all cases but one. The vitamine D₃ dosage was about equal to the customary calciferol dose. It probably ought to be taken into consideration however, that through the intramuscular administration a possible lack of absorption could be avoided. Of two cases in which the vitamine D₃ dosage was higher, one showed toxic symptoms (dose: 1½ million i.u. weekly, serum calcium 17,9 mgr. per 100 ml.). Writer only disposed of one case beforehand not treated with calciferol. This patient too improved greatly under the vitamine D₃ therapy (½ million i.u. weekly).

The ergosterol treatment consisted of intramuscular injections of 500 mgr. non-irradiated ergosterol in oil suspension (1 or 2 injections weekly). The results of this treatment in the 15 cases can be summarised as follows: marked improvement in 7 cases; little improvement in 2 cases; doubtful improvement in one case, whereas in 4 cases no change could be observed and in one case the process was influenced unfavourably. All these patients were previously treated with calciferol without satisfactory success. In one hitherto untreated case of tuberculosis cutis verrucosa that was left out of account, a favourable effect of the ergosterol therapy could also be seen. The writer is nevertheless of the opinion that in order to obtain an insight in the ergosterol effect in the treatment of lupus vulgaris, it is necessary that this therapy should be put to the test in a number of cases which have not been treated with calciferol before. It will only then be possible to get an impression of the practical possibilities of this substance in the treatment of lupus vulgaris and therefore indication and contra-indication can be more precisely established.

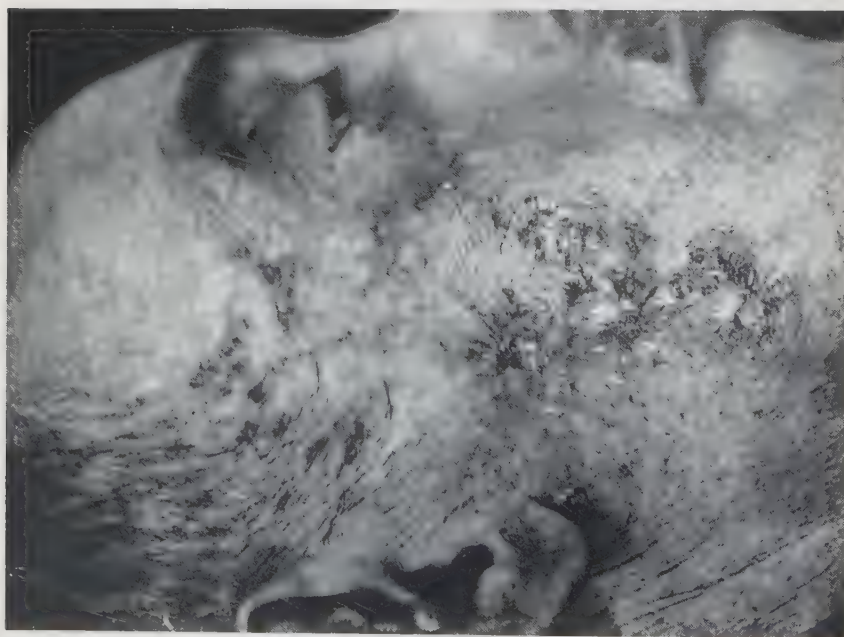
PHOTO'S



Begin vitamine D₃ behandeling 17 Maart 1948.



Toestand op 6 Juli 1948.



Begin ergosterolbehandeling 18 Maart 1948.



Toestand op 21 Mei 1948.



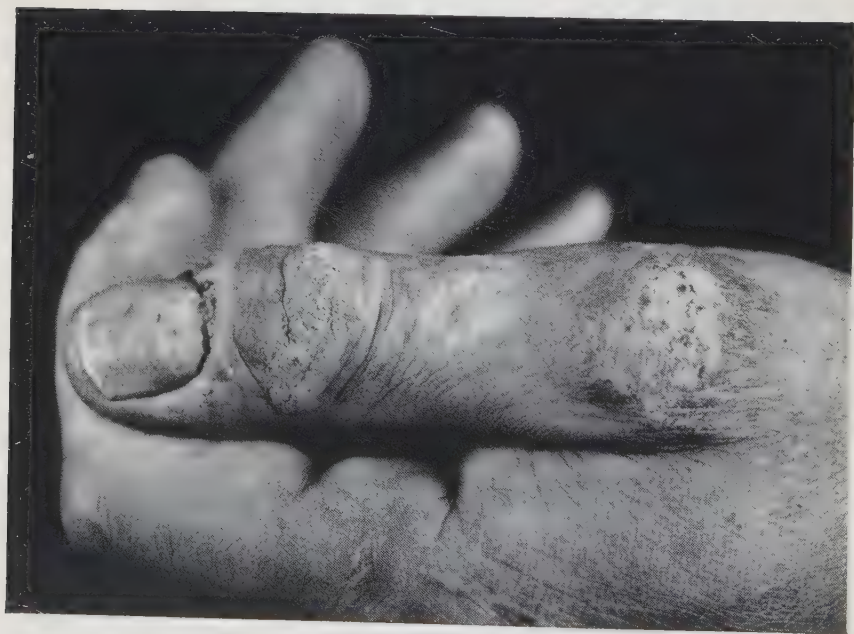
Begin ergosterolbehandeling 16 Maart 1948.



Toestand op 11 Mei 1948.



Begin ergosterolbehandeling 7 Juli 1948.



Toestand op 10 Aug. 1948.

LITERATUURLIJST.

- Becks, H., Journ. Am. Dent. Ass., 1942, **29**, 1947.
- Bergmann, G. V., Deutsche Med. Wochenschrift **55**: 1407 (Aug. 23) 1929.
- Bicknell en Prescott, The vitamins in medicine.
- Brockman, H. en Rietschel, H., Zeitschr. f. Kinderh., 1938, **60**, 359.
- Bureau, Y., Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, nr. 11—12, 1945.
- Charpy, J., Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 3 : 331, (Nov.-Dec.) 1943.
- Charpy, J., The British Journ. of Dermat. and Syphilis, 1948, **60**, 4.
- Curtis, A. C., Taylor, H. and Grekin, R. H., Journ. of Investig. Dermatology 9, 131, 1947.
- Darier, J., Des tuberculides cutanées. Ann. Dermat. (1896).
- Delzant, Gecit. naar Topley and Wilson, Principles of Bacteriology and Immunity.
- Dowling, G. B. and Prosser Thomas, E. W., The British Journal of Dermatology and Syphilis, 1946, 58/3—4 (45-52).
- Dowling, G. B., The British Journal of Dermatology and Syphilis 1948, **60**, 4.
- Feeny, P. J., The Lancet 1947, 1/12 (438-442).
- Folpmers, J. A., Diss. Groningen 1938.
- Freudenthal, W., The British Journal of Dermat. and Syphilis, 1948, **60**, 5.
- Friedländer, D., Gecit. naar Volk.
- Funk, C. F., Arch. f. Dermat. 1936, **174**, 269.
- Gougerot, H. en Gaullier, H., Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 4 : 210, 1944.
- Griffith, A. S., Zeitschr. f. Tub. 1932, **64**, 108.

- Helmer, A. C. en Jansen, C. H., Gecit. naar Bicknell and Prescott.
The Vitamins in Medicine.
- Hermans, E. H., Ned. Tijdschr. voor Geneesk. 1946, **90**, 1312.
- Hess, A. F., Lewis, J. M., Journ. Amer. Med. Ass., 1932, **99**, 647.
- Heymans, C., Journ. Biol. Chem., 1937, **122**, 249 en 257.
- Hohmann, W. J. en Beening, G. W., Ned. Tijdschr. v. Geneesk.
1947, **91**, 78.
- Huriez, C. en Leborgne, J., Annales de Dermatologie et de Syphili-
graphie 4 : 211, 1944.
- Jeans, P. C., Journ. Amer. Med. Ass., 1932, **99**, 647.
- Jensen, K. A. en Frimodt-Moller, J., Acta Tuberc. Scand. 1936, **10**,
217.
- Kenedy, D., Orvosok Lapja 1947, 3/19 (635-640).
- Keverling Buisman, J. A., Stevens, W. en van der Vliet, J., Rec.
trav. chim., **66**, 83-92 (1947).
- Koch, R., Die Aetiologie der Tuberkulose, Berl. klin. Wo-
chenschr. (1882).
- Krieken van, J. A., Diss. Amsterdam 1936.
- Lange, K. en Boyd, L. J., Arch. of Int. Med., 1944, **74**, 175.
- Lapierre, S., Thiernesse, A., Carpentier, E., Archives Belges de
Dermatologie et de Syphiligraphie 1947, 3/2
110-120).
- Levaditi, C. and Li Yuan Po, Bull. Acad. Med., Paris, 1930, **103**,
509.
- Macrae, D. E., The Lancet 1947, 152 (135).
- May, E. W., and Wygant, T. M., Arch. Pediat., 1939, **56**, 426.
- Mc. Beath, E. C. en Zucker, T. F., Gecit. naar Bicknell and
Prescott, The Vitamins in Medicine.
- Meyer, J., Acta Physiotherap. et Rheumat. Belgica 1946,
1/2 (33-40).
- Michelson, H. E. and Steves, R. J., Arch. of Dermat. and Syph.
56, 3, 1947.
- Miescher, G., Dermatologica, 1947, **94**, 35.
- Morgan, A. F., Journ. Biol. Chem., 1937, **120**, 85.
- Morris, N. en Stevenson, M. M., Lancet 1939, 2, 876.
- Popoff, M. en Rouseff, M., Bull. Soc. fr. Dermat. 1932, **39**, 955.
- Raab, W., Science 1947, **106**, 546.
- Raab, W., Science 1946, **103**, 670-671.
- Reed, C. I., Journ. Am. Med. Ass., 1934, **102**, 1745.

- Rosenberg, H. R., Chemistry and Physiology of the Vitamins.
 Roskott, A., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1947, **91**, 1438.
 Ross, S. G. en Williams, W. E., Am. Journ. Dis. Child., 1939, **58**,
 1142.
 Smith, M. C., en Spector, H., Journ. Nutrit., 1940, **20**, 19.
 Spies, T. D., Am. J. Path. **6** : 337 (May) 1930.
 Steck, I. E., Ann. Int. Med., 1937, **10**, 951.
 Taylor, N. B., Brit. Journ. Exp. Path., 1935, **16**, 302.
 Vachon, R. and Feroldi, J., Annales de Dermatologie et de Syphili-
 graphie 1945, 9/10 (241-244).
 Villaret, M., Justin-Besançon, L., and Fauvert, R., Presse méd.
 34 : 753 (June 16) 1926.
 Villemin, J. A., Bull. Acad. Impér. méd. 31 en 32.
 Vliet van der, J., Diss. Groningen 1946.
 Warkany, J., en Mabon, H. E., Am. Journ Dis. Child., 1940, **60**,
 606.
 Wilson, D. C., Gecit. naar Bicknell and Prescott. The Vitamins
 in Medicine.

STELLINGEN.

I.

Bij de vitamine D₂ behandeling van lupus vulgaris moet ook bij klinische genezing steeds met de mogelijkheid van recidieven rekening worden gehouden.

II.

Voor het aantonen van bactericide werking op tuberkelbacillen in vitro verdient de vloeibare voedingsbodem van Dubos de voorkeur.

III.

Het nuttig effect van de kunstmatige ademhaling wordt niet uitsluitend bepaald door de hoeveelheid verplaatste lucht.

IV.

Tijdens de behandeling van miliaire tuberculose en meningitis tuberculosa met streptomycine is geregeld fundusonderzoek van het oog noodzakelijk.

V.

Het is van belang bij het interpreteren van schaduwen, gevonden bij het röntgenologisch onderzoek van de thorax, rekening te houden met het voorkomen van intrathoracale lipomen.

VI.

De behandeling van de habituele patellaluxatie dient te bestaan uit patellectomie.

VII.

Indien zich het ventrikelsysteem bij encephalographie vult, wil dit niet altijd zeggen dat het foramen van Magendie doorgankelijk is.

VIII.

De bronchoscopie behoort slechts te worden verricht door Neus-, Keel- en Oorartsen, die volkomen op de hoogte zijn van de symptomatologie van intrathoracale aandoeningen.

